

**PROPHYLAKTISCHE UND THERAPEUTISCHE
PARAMUNISIERUNG MIT PIND-ORF BEI HUND UND KATZE**

EINE PRAXISSTUDIE

KAI BRAUNMILLER

Disbui. München

1989

Aus dem Institut für Medizinische Mikrobiologie,
Infektions- und Seuchenmedizin der
Tierärztlichen Fakultät der Universität München

Vorstand : Prof.Dr.Dr.h.c.mult. Anton Mayr

**Prophylaktische und therapeutische
Paramunisierung mit PIND-ORF bei Hund und Katze
Eine Praxisstudie**

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

von

Kai Braunmiller
aus Gerabronn

München 1989

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München

Dekan : Univ.-Prof. Dr. M. Rüsse
Referent : Univ.-Prof. Dr. Dr.habil.mult. A. Mayr
Korreferent : Univ.-Prof. Dr. E. Munz

Tag der Promotion : 28. Juli 1989

Herstellung: Hieronymus Buchreproduktions GmbH, München

1. EINLEITUNG

2. THEORETISCHER HINTERGRUND

2.1 Definition eines Dankbarkeitsbegriffs

2.2 Dankbarkeit gegenüber Meinen Eltern und meiner Frau in Dankbarkeit

2.2.1 Definition des Dankbegriffs

2.2.1.1 Dankbarkeit

2.2.1.2 Dankbarkeit als eine Form der Anerkennung eines Gutes, das einem Menschen von einem anderen zugeflossen ist

2.2.1.3 Dankbarkeit als eine Form der Anerkennung eines Gutes, das einem Menschen von einem anderen zugeflossen ist

2.2.2 Dankbarkeit gegenüber Meinen Eltern

2.2.3 Dankbarkeit gegenüber meiner Frau

2.3 Dankbarkeit gegenüber Meinen Eltern und meiner Frau

2.3.1 Dankbarkeit

2.3.2 Dankbarkeit gegenüber Meinen Eltern und meiner Frau

2.3.2.1 Dankbarkeit gegenüber Meinen Eltern

Dankbarkeit

Dankbarkeit

Dankbarkeit

Dankbarkeit

Dankbarkeit

Dankbarkeit

2.3.2.2 Dankbarkeit gegenüber meiner Frau

Dankbarkeit

Dankbarkeit

Dankbarkeit

Dankbarkeit

Dankbarkeit

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. EINLEITUNG	1
2. SCHRIFTTUM	2
2.1 Definition eines Paramunitätsinducers	2
2.2 Entwicklung und Eigenschaften von PIND-ORF im Präklinischen Bereich	6
2.2.1 Entwicklung von PIND-ORF	6
2.2.1.1 Klassifizierung	
2.2.1.2 Isolierung des ORF-Virus und Herstel- lung einer Parenteral-Zellkultur- Lebendvakzine	6
2.2.1.3 Weiterentwicklung zum Paramunitäts- inducer	7
2.2.2 Eigenschaften "in vitro"	8
2.2.3 Eigenschaften "in vivo"	11
2.3 Wirksamkeit und Unschädlichkeit unter Praxis- bedingungen	24
2.3.1 Indikationen bei den verschiedenen Tierspezies	24
2.3.1.1 Allgemeine Indikationen	24
Rinderpraxis	
Schweinepraxis	
Pferdepraxis	
Kleintierpraxis	
Vogelpraxis	
2.3.1.2 Spezielle Indikationen	25
Rinderpraxis	
Schweinepraxis	
Pferdepraxis	
Kleintierpraxis	
Vogelpraxis	

2.3.2	Unschädlichkeit bei den verschiedenen Tier- spezies	26
2.3.2.1	Rinderpraxis	26
2.3.2.2	Schweinepraxis	26
2.3.2.3	Pferdepraxis	27
2.3.2.4	Kleintierpraxis	27
2.3.2.5	Vogelpraxis	27
2.3.3	Wirksamkeit bei den verschiedenen Tierspezies	28
2.3.3.1	Rinderpraxis	28
2.3.3.2	Schweinepraxis	29
2.3.3.3	Pferdepraxis	31
2.3.3.4	Kleintierpraxis	31
2.3.3.5	Vogelpraxis	31

3. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

3.1	Material und Methoden	44
3.1.1	Paramunitätsinducer	44
3.1.2	Versuchspraxen und Versuchstiere	44
3.1.3	Angaben zur Durchführung der Paramunisierung	45
3.1.3.1	Allgemeine Indikationen für die Hunde- und Katzenpraxis	45
3.1.3.2	Spezielle Indikationen für die Hunde- und Katzenpraxis	46
3.1.3.3	Dosierung und Applikationsmodus	47
3.1.3.4	Erfassung und Auswertung der Daten	50
3.2	Ergebnisse	
3.2.1	Anwendung von PIND-ORF bei der Katze	53
3.2.1.1	Therapie von Krankheiten	53
	Rhinitis (Katzenschnupfenkomplex)	53
	Erkrankungen der Mundhöhle	57
	Leukose	59
	Panleukopenie	62
	Sonstige Krankheiten	64
3.2.1.2	Prophylaktische Anwendung in Problembeständen	69

	Seite
3.2.1.3 Unschädlichkeit	70
3.2.2 Anwendung von PIND-ORF beim Hund	70
3.2.2.1 Therapie von Krankheiten	70
Enteritis	70
Zwingerhusten	74
Sonstige Krankheiten	75
3.2.2.2 Prophylaktische Anwendung von PIND-ORF	80
Infektiöses Welpensterben	80
Problembestände	81
3.2.2.3 Unschädlichkeit	81
4. BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE	95
5. ZUSAMMENFASSUNG	105
SUMMARY	106
6. LITERATURVERZEICHNIS	107
LEBENS LAUF	117

1. EINLEITUNG

Bei der Bekämpfung von infektiösen Krankheiten bei Hund und Katze gewinnt neben der prophylaktischen Schutzimpfung und der Chemotherapie die Paramunisierung mit Inducern bzw. Immunstimulantien zur Steigerung der körpereigenen nicht-spezifischen Abwehr zunehmend an Bedeutung. Indiziert ist diese vorwiegend ergänzend vorgenommene Behandlung insbesondere bei akuten Virusinfektionen, infektiösen Faktorenkrankheiten und therapieresistenten, chronisch - rezidivierenden Prozessen, aber auch für die Prophylaxe und Therapie aller Jungtierkrankheiten sowie von Noxen, die mit einer Immunsuppression verbunden sind, wie Streß.

Ein biologischer, von MAYR entwickelter Paramunitätsinducer auf der Basis von Avipoxvirus wurde mit Erfolg in der Veterinärmedizin eingesetzt und hat sich auch in der Kleintierpraxis, unter anderem für die Prophylaxe des infektiösen Welpensterbens, des Zwingerhustens und des Katzenschnupfens bewährt. Vielfach ist eine Paramunisierung bei immunologisch noch nicht kompetenten Jungtieren auch der einzig mögliche Weg, virale Infekte und ihre Ausbreitung in Tierpopulationen zu hemmen oder zu verhindern.

Im Rahmen der Erforschung der paramunisierenden Eigenschaften großer Viren wurde ein weiterer Inducer auf der Basis des ovinen Parapocken (Ecthyma) - Virus, PIND-ORF, neu entwickelt. Seine gute Wirksamkeit sowie Unschädlichkeit bei prophylaktischer wie auch therapeutischer Anwendung bei Großtieren und Vögeln ließ sich inzwischen nachweisen (5, 18, 59, 62, 63, 65, 67).

Aufgabe der vorliegenden Arbeit war es, die paramunisierende Wirksamkeit und die Unschädlichkeit von PIND-ORF für Hunde und Katzen zu untersuchen. In dieser Studie kamen systematische Erhebungen aus 28 Kleintierpraxen zur Auswertung. Über eine gezielte, auch therapeutische Anwendung des Inducers sollte abgeklärt werden, bei welchen Krankheiten von Hund und Katze der Einsatz von PIND-ORF besonders indiziert ist und Erfolg verspricht.



2. . SCHRIFTTUM

2.1 DEFINITION EINES PARAMUNITÄTSINDUCERS

In der Praxis der Human- und Tiermedizin werden immer häufiger Präparate zur Stimulierung der körpereigenen unspezifischen Abwehrmechanismen als Ergänzung bisheriger Prophylaxe- und Therapiemaßnahmen gegen eine Vielzahl unterschiedlicher Infekte und Noxen eingesetzt - sogenannte "Paramunitätsinducer".

Mayr (42) definierte sie als Arzneimittel, die dazu bestimmt sind, bei Mensch und Tier zur Erzeugung von Abwehr- und Schutzstoffen im Sinne einer Paramunisierung angewendet zu werden.

Durch den Begriff " Paramunisierung " wurde eine einheitliche Definition für all die Medikationen geschaffen, welche die nicht antigenspezifische Abwehr in einem Organismus erhöhen, Abwehrschwächen beseitigen und einem Individuum einen Schutz (Paramunität) gegenüber einer Vielzahl ganz unterschiedlicher Noxen, Antigene, Toxine und Erreger vermitteln.

Die Paramunisierung als Stimulierung der unspezifischen Abwehr steht damit der Immunisierung gegenüber.

Paramunitätsinducer unterscheiden sich von den bisherigen Immunstimulantien, Immunmodulatoren, Immunpotentiatores und Adjuvantien in mehrerer Hinsicht. Sie dürfen Antigene primär weder positiv noch negativ beeinflussen, d.h. Antigene weder unmittelbar potenzieren noch in ihrer Wirkung supprimieren. Sie sollen gezielt die für die unspezifische Abwehr verantwortlichen Defizite ausgleichen, Mechanismen stimulieren und Dysregulationen im Verbundsystem der Abwehr "normalisieren". Neben einer möglichst geringen Antigenität, Toxizität und Pyrogenität ist eine schnelle Resorption und Metabolisierung zu fordern, ohne Rückstände zu hinterlassen und negative Phasen zu induzieren. Mehrmalige bzw. in gewissen Zeitabständen wiederholte Applikationen sollen die unspezifischen Abwehrmechanismen stets erneut aktivieren (37).

Man unterteilt Paramunitätsinducer nach Stoffgruppen in :
 Biologische Inducer aus Mikroorganismen (wie z.B. Bakterien-, Pilz- und Virusprodukte) sowie aus Pflanzen und Mischungen dieser Substanzen und in synthetische Inducer (s.Tab.1).

Nach ihrer Wirkung unterscheidet man zwischen unipotenten Inducern (Typ II), die gezielt einzelne Abwehrfaktoren zellulärer oder humoraler Art stimulieren, und multipotenten Inducern (Typ I), die mehrere an der Paramunität beteiligten Mechanismen aktivieren.

Beispiele für unipotente Inducer sind bakterielle Endotoxine (Erhöhung der Phagozytoseaktivität), Polynukleotide, Tylorone (Interferoninduktion), Adjuvantien verschiedenster Art mit Wirkung speziell auf die humoralen oder zellulären Abwehrmechanismen und pflanzliche Mitogene (Lymphozytenstimulation).

Zur Gruppe der multipotenten Inducer zählen auch Impfstoffe mit paraspezifischer Wirkung (z.B. gegen Pocken, Herpesinfektionen und Krankheiten bedingt durch Myko- oder Corynebakterien), biologische Kombinationspräparate (aus Bakterienprodukten und interferoninduzierenden Viren oder aus verschiedenen Pflanzenextrakten), Inducer aus verschiedenen Pockenviren (PIND-AVI, PIND-ORF) und chemische Inducer (z.B. Levamisol, Isoprinosine).

Die Wirksamkeit multipotenter Inducer beinhaltet im wesentlichen folgende funktionelle Grundlagen :

- Steigerung der Mikro- und Makrophagentätigkeit mit verstärkter Freigabe von Mediatoren,
- Stimulierung der für die Immunität verantwortlichen, noch nicht antigenspezifischen Lymphozyten, insbesondere Potenzierung der Lymphozytenproliferation bzw. -aktivität,
- Aktivierung der spontanen, zellvermittelten Zytotoxizität (SCMC),
- Induktion der Bildung von körpereigenem Interferon,

- Steigerung der Lysozymproduktion,
- Aktivierung humoraler, nicht erregerspezifischer Abwehrfaktoren (z.B. des Komplement-Propertin-Opsonin-Systems, alternate pathway),
- Freisetzung bzw. erhöhte Reaktivität von Lymphokinen und anderen Mediatoren bzw. Aktivatoren,
- Verstärkung der regulatorischen Wirkung von Prostaglandinen (32-34, 41).

Die Vorteile der Paramunisierung liegen im schnellen Wirkungseintritt, der prophylaktischen und therapeutischen Anwendbarkeit unabhängig von einer erregerspezifischen Diagnosestellung, dem Fehlen einer immunbiologischen Gedächtnisreaktion und Sensibilisierung, der sehr guten Verträglichkeit und der problemlosen Kombinationsmöglichkeit mit anderen Medikamenten.

Als Nachteile einiger der bisher verwendeten Inducer gelten :

Starke Antigenität, bei mehrmaliger Applikation Auslösung immunologischer Reaktionen, häufig Vermehrungsfähigkeit der verwendeten Mikroorganismen, Toxizität und schwere Resorbierbarkeit sowie Pyrogenität und für alle Inducer eine zeitlich begrenzte protektive Wirkung (60).

Tabelle 1 : Stoffgruppen der Paramunitätsinducer (nach Büttner (11))

Biologische Inducer	Beispiele	Synthetische Inducer	Beispiele
I. aus Mikroorganismen			
1. Bakterienprodukte	Mycobacterium bovis (BCG=	Pyranopolymere	Poly I:C
Bakterienextrakte	Bacillus Calmette Guérin)	Polynukleotide	Poly A:U
Chemisch charakterisierte	Methanol Extraktion	Levamisole	Citarin ^R
bakterielle Produkte	Residue (MER)	Isoprinosine	
	Muramylidipeptid (MDP)		
2. Pilzprodukte		Thiabendazole	
Hefederivate	Zymosan (aus Saccharomyces cerevisiae)	Azimexon	
Chemisch charakterisierte	Glucan β -1,3 Polyglucose	Tuftsins	
Fraktionen		Tylorone	
3. Virusprodukte		Polymethylmetacrylate	
Poxviridae, attenuiert und	Avipox (Duphamun ^R , Duphapind ^R)	Amygdalin	Lactiler ^R
inaktiviert,	Parapox (Baypamun ^R)		CP 4665 ^R
Herpesviridae, attenuiert	IPV (Bayferon ^R)		
II. Pflanzliche Produkte	Echinacea Extrakte (z.B. Esberitox ^R)	Aminoethyl-phenyl-piperidindihydrochlorid	

2.2 ENTWICKLUNG UND EIGENSCHAFTEN VON PIND-ORF IM PRÄKLINISCHEN BEREICH

2.2.1 Entwicklung von PIND-ORF

2.2.1.1 Klassifizierung

Das ORF- oder Ecthymavirus (Parapoxvirus ovis), der Erreger der ansteckenden Pustuladermatitis der Schafe und Ziegen, gehört zur Familie der Poxviridae, Genus Parapoxvirus. Das Virion ist ca. 300 x 170 nm groß, komplex aufgebaut und enthält doppelsträngige DNS als Genom (60).

Unter natürlichen Bedingungen ist das Virus pathogen für Schafe (Hauptwirt), Ziegen und kleine Wildwiederkäuer, auch Rinder sollen empfänglich sein und per Kontakt kann das Virus auf Menschen übertragen werden (27).

Zur Züchtung des Virus eignen sich Zellkulturen aus ovinem und bovinem fetalem Lungen-, Nieren- und Hodengewebe sowie humane Amnionzellen. Kulturadaptierte Stämme vermehren sich zusätzlich in Kaninchennieren- und -lungen sowie Affennierenzellkulturen (24).

Entwicklung und Herstellung von PIND-ORF basieren auf dem Orfvirusstamm D 1701 (39).

2.2.1.2 Isolierung des ORF-Virus und Herstellung einer Parenteral-Zellkultur-Lebendvakzine

Der Stamm D 1701 wurde von einem an generalisierter Pustuladermatitis verendeten Lamm aus Schleimhautmaterial gewonnen. In der Stammprobe wurde das Virus zuerst, nach entsprechender Aufbereitung, elektronenmikroskopisch diagnostiziert und danach auf Kulturen oviner embryonaler Nieren, Haut- und Hodenzellen angeimpft. Die elektronenoptischen Kontrolluntersuchungen ließen erkennen, daß im Ausgangsmaterial neben Parapockenviren auch Adenoviren vorlagen. In 16 kontrollierten Kulturpassagen selektierten die Haut- und Nierenkulturen das ORF-Virus, in den embryo-

nal en ovinen Hoden kulturen dagegen dominierte das Adenovirus. Ausgehend von der 16. Passage des D 1701-Virus in sekundären embryonalen Schafnieren-Zellkulturen erfolgte die Attenuierung des Stammes über 135 weitere Passagen in den gleichen Zellen. Das Virus wurde jeweils auf dem Höhepunkt des cytopathischen Effekts gewonnen, die Probe bakteriologisch und virologisch überprüft und anschließend weiterverimpft, zweifelhafte Kulturen wurden verworfen. Der Virustiter stieg dabei stetig von $10^{4.5}$ KID₅₀/ml in der 2. Passage auf $10^{8.5}$ KID₅₀/ml in der 135. Passage an. Das Virus der 135. Passage wurde mittels Plaquetechnik nach der Endverdünnungsmethode 3x kloniert, um einen genetisch einheitlichen Stamm zu gewinnen, danach erneut vermehrt und überprüft. Dieses Material diente nun als Saatvirus für die Herstellung eines Lebendimpfstoffes. Die Impfstoffherstellung mit dem attenuierten ORF-Stamm D 1701 erfolgt über embryonale Rinderlungen-Zellkulturen, um endogene Kontamination durch ovine Zellkulturen mit anderen Schafviren und evtl. Chlamydien zu vermeiden.

Prüfungen an den Lebendvakzine-Chargen auf Stabilität, Toxizität, Pyrogenität und Wirksamkeit erfolgten nach den anerkannten Verfahren (39).

2.2.1.3 Weiterentwicklung zum Paramunitätsinducer

Nach den jahrzehntelangen Erfahrungen über die zusätzliche paraspezifische Wirkung der Pockenschutzimpfung bei Mensch und Tier lag es nahe, auch diesen Parapockenvirusstamm D 1701 auf seine paraspezifischen Eigenschaften hin zu untersuchen. Die Versuche verliefen erfolgreich (vgl. Kap. 2.2.2, 2.2.3).

Der attenuierte Stamm wird wie bei der Impfstoffherstellung in sekundären bovinen fetalen Lungenfibroblastenzellen vermehrt und verschiedenen Kontrollen (elektronenmikroskopische- und bakteriologische Untersuchung) unterzogen. Er stellt das Ausgangsmaterial (Saatvirus) für PIND-ORF dar und erreicht regelmäßig einen Titer von 10^7 - $10^{8.5}$ KID₅₀/ml. Im Gegensatz zur Impfstoffherstellung erfolgt anschließend die Inaktivierung durch schonende physikalische oder chemische Methoden, die zu keinen Wirkungsver-

lusten in den paramunisierenden Eigenschaften führen. Zur Inaktivierung bewährte sich die Gammabestrahlung in einer Dosis von 1600 krad (Gesellschaft für Strahlen- und Umweltforschung, Neuherberg) oder β -Propiolacton (Fa.Serva) in einer Endkonzentration von 0,06%. Für den Einsatz des Inducers in der Tierpraxis wurde eine Wärmeexposition bei 56°C über 2,5 Stunden gewählt. Der Wirkungsnachweis des Inducers wird in einer Verdünnung von 1:8 im standardisierten Baby-mausbelastungsversuch mit dem Vesikulär-Stomatitis-Virus durchgeführt (30).

2.2.2 Eigenschaften "in vitro"

Die "in vitro"-Eigenschaften von PIND-ORF sind in verschiedenen Publikationen inzwischen sehr gut dokumentiert worden.

Eine erhöhte körpereigene Interferonproduktion als Folge der Applikation des Paramunitätsinducers konnte bei Maus, Huhn, Rind (s.Tab.2) und über induzierte Zellkulturüberstände für Rind und Pferd (s.Tab.6) im indirekten Plaque-Reduktionstest nachgewiesen werden. PIND-ORF stimulierte kurzzeitig die Freisetzung von mäßigen Mengen Seruminterferon (4, 38, 58, 63).

Die Bildung von Zytokin stellt eine weitere Möglichkeit der Abwehr eines Individuums mit unspezifischen Mechanismen dar und ist gleichzeitig ein wichtiges Bindeglied zur spezifischen Abwehr. Als Wirkung des Zytokins wurden z.B. nachgewiesen: Stimulierung der Produktion von Makrophagen, T-Lymphozyten (21), der Aktivität von natürlichen Killerzellen, Makrophagen zur TNF-Produktion (16), (17) und eine direkt zytotoxische Wirkung (21). PESTKA (55) beschrieb eine Erhöhung der T-Zell-Zytotoxizität und der AK-abhängigen zellulären Zytotoxizität.

Die Fähigkeit der Testsubstanz zur Stimulierung der spontanen zellvermittelten Zytotoxizität wurde mittels ⁵¹Chromium-Freisetzungstest untersucht (s.Tab.3). Als Bewertungsgrundlage galt die spezifische Lysis von Zielzellen durch

Effektorzellen, Peritonealzellen und Milzzellen von Mäusen, die in vivo mit der Testsubstanz intraperitoneal vorbehandelt wurden. Durch die Wirkung der Testsubstanz konnte in Versuchen eine bis zu 5 mal höhere Lysirrate, verglichen mit den Kontrolltieren, erreicht werden (4, 8, 38, 57). Die spontane zellvermittelte Zytotoxizität ist nach den derzeitigen Erkenntnissen ein wichtiger Grundpfeiler der unspezifischen Abwehr. Sie ermöglicht es einem Organismus für ihn fremde Zellen direkt zu lysieren und ist so mitverantwortlich für die unschädliche Beseitigung von z.B. korpuskulären Elementen, wie Bakterien und Tumorzellen. Ihre Träger sind zytolytische T-Lymphozyten, antikörperabhängige Null- oder Killerzellen, natürliche oder spontane Killerzellen und zytotoxische Makrophagen (9, 20).

Für den Wirksamkeitsnachweis von PIND-ORF wurden ferner verschiedene in-vitro-Modelle eingesetzt :

Latex-Inkorporationstest: PIND-ORF wurde auf die Fähigkeit untersucht, die Phagozytoseeigenschaften peripherer Blutzellen von Mensch, Maus und Huhn zu beeinflussen. Zur Auswertung dienten die Phagozytoserate bzw. der -prozentsatz und der Phagozytoseindex. Das Phagozytoseverhalten verschiedener Spezies wurde, wenn auch nur in geringem Maße, durch PIND-ORF stimuliert, der Phagozytoseindex konnte in keinem Fall signifikante Werte erreichen (s.Tab.4)(57, 58). Die Stimulierung der Mikro- und Makrophagenaktivität bewirkt eine vermehrte Abgabe von Mediatoren und stellt damit eine Verbindung zur T-Zellpopulation und zu spezifischen Abwehrvorgängen dar (37).

CSA (Colony-Stimulating Activity)-Test: Nach in vivo Vorbehandlung von Mäusen mit PIND-ORF wiesen die getesteten Seren im Vergleich zu Kontrollseren eine dosisabhängige Induktion von Serum-CSA bzw. einen deutlich stimulierenden Effekt auf das Kolonienwachstum von Knochenmarkzellen auf- (s.Tab.4)(4, 66). Aktivierte T-Zellen (Makrophagen und Granulozyten) im Serum sezernieren kolonienstimulierende Faktoren, die die Stammzellpopulation im Knochenmark zur Proliferation und Differenzierung anregen (49). Gleichzeitig haben sie eine entscheidende Bedeutung in zahlreichen sofortigen Abwehrmechanismen (26, 56).

TNF (Tumor-Nekrose Faktor)-Nachweis: Seren der Inducervorbehandelten Tiere wurden in vitro im L929-Zytotoxizitätstest untersucht, der zum Nachweis der Aktivität des Tumor-Nekrosefaktors verwendet wird. Die Behandlung mit PIND-ORF erhöhte in Kaninchenseren die Zytotoxizität deutlich, während sie in Mäuseseren nur gering vorhanden war (s.Tab.4)(48). TNF ist ein Zytokin mit einer direkten zytotoxischen und zytostatischen Wirkung gegen bestimmte Zielzellen tumoröser Art (14). Zudem besitzt der TNF immunmodulierende Wirkung über die Stimulierung anderer Zytokine und zellulärer Faktoren, wie z.B. des Granulozyten und Makrophagen Kolonienstimulierenden Faktors (GM-CSF)(52), von Interleukin I in Endothelien (53) und in neutrophilen Granulozyten die H_2O_2 -Bildung (54).

Lymphozytentransformationstest: Der Einfluß des Testpräparates auf die Aktivität der Lymphozyten konnte mit Hilfe dieses reinen in-vitro-Modelles untersucht werden (s.Tab.5). Hierbei werden die isolierten Lymphozyten der verschiedenen Versuchstiere mit dem betreffenden Präparat in unterschiedlichen Verdünnungsstufen inkubiert und nach Zugabe von $U-^{14}C$ bzw. 3H -Thymidin kann die Transformationsrate der behandelten Zellen verglichen mit den unbehandelten Zellen gemessen werden. Die erzielten Ergebnisse hatten für Pferd (T- und B-Lymphozyten)(19) und Hund (23) signifikante und für die Maus (38) Werte leicht unter der Grenze der Signifikanz. Die unspezifische Stimulation der T-Lymphozyten und der Makrophagen fördert die Antigenverarbeitung und -weitergabe und damit auch die spezifische Immunitätsbildung. Da auch eine regulatorische Wirkung auf das T-Lymphozytensystem bzw. dessen Subpopulationen wie Helfer- und Suppressorzellen existiert, besteht eine weitere Verbindung zwischen Immunitäts- und Paramunitätsmechanismen (37).

Mediatoren stimulierter Zellkulturüberstände und ihre Wirkung in verschiedenen Modellen :

Da die Verabreichung von Inducern auch eine unspezifische Schutzwirkung über die Freisetzung von Mediatoren entfaltet und die aufgeführten Wirkungsmechanismen zumindest teilweise von diesen stimuliert werden, ist die Herstellung von

Mediatoren und ihre Prüfung auf paramunisierende Eigenschaften in verschiedenen Modellen entwickelt worden (s.Tab.6). Durch Stimulation verschiedener Zellkulturen mit dem viralen Paramunitätsinducer PIND-ORF konnte in Zellkulturüberständen lymphatischer Zellen von Mensch und Maus die Proliferation von Lymphozyten homologer und heterologer Spender, die Steigerung der spontanen zellvermittelten Zytotoxizität, die Induktion hoher Interferonspiegel und eine, wenn auch geringe Steigerung des Phagozytoseprozentsatzes nachgewiesen werden (57).

In einem anderen Versuch wurde über die Stimulation von murinem adhäsivem Peritoneal-Exsudat mononukleärer Zellen (PEM) mit PIND-ORF Zellkulturüberstände gewonnen, die in zeitlicher Abhängigkeit zytotoxische Aktivität gegen L929-Zellen entwickelten und so den Nachweis für Tumornekrose Faktor erbrachten (48).

Zellkulturen equiner peripherer mononukleärer Leukozyten (equ.PBML) und primärer fetaler boviner Nierenzellen (BEK) stimulierte LEHNER (25) mit PIND-ORF und stellte davon Überstände mit antiviraler Aktivität her. Für seine Untersuchungen verwendete er die drei Zelllinien MBDK (bovine Nierenzelllinie), E.DERM (equine Dermiszelllinie), WISH (humane Amnionzelllinie). Die VSV-antivirale Aktivität ließ sich dabei nur in Überständen induzierter Zellkulturen nachweisen.

2.2.3 Eigenschaften "in vivo"

Die hier zusammengestellten "in vivo"-Eigenschaften von PIND-ORF stammen aus verschiedenen Veröffentlichungen, die sich ausführlich mit den Untersuchungen auf diesem Gebiet befassen.

Tabelle 7 gibt einen Überblick über die Wirkung von PIND-ORF in viralen Infektionsbelastungsmodellen. Als Maß für die Wirksamkeit gilt die Reduktion der Mortalität nach einer intraperitonealen Infektionsbelastung mit Rhabdo-(Vesikulär-Stomatitis (VSV)-) und Herpesvirus (Aujeszky (AV)-Virus). Durch die Paramunisierung 24 Std. vor der Infektion konnten in den behandelten Gruppen in allen Ver-

suchen Wirkungsindices von 80-100%, verglichen mit einer Placebogruppe, erreicht werden.

Beide Infektionsmodelle stellen sehr hohe Ansprüche an die Infektabwehr, da derartige Infektionen in kurzer Zeit zum Tod der Versuchstiere führen. Im VSV-Belastungstest spielt zudem das Alter der Versuchstiere eine wesentliche Rolle. Da bekanntlich das Immunsystem zum Zeitpunkt der Geburt nur unzulänglich ausgebildet ist, kann eine derartige Infektion nur durch die unspezifische Abwehr unter Kontrolle gebracht werden. Daß PIND-ORF in beiden Belastungsmodellen in der Lage war, einen signifikanten Einfluß auf den Infektionsverlauf zu nehmen, stellt seine gute paramunisierende Wirkung unter Beweis (4, 7, 38).

Auch mit Kulturmedien PIND-ORF induzierter Zellkulturen (ZKU) konnte eine paramunisierende Schutzwirkung bei Mäusen gegen eine Belastung mit VSV- bzw. AV-Virus nachgewiesen werden (s.Tab.8). Die Wirkungsindices waren dabei abhängig vom Applikationsort der ZKU. Bei intraperitonealer Vorbehandlung resultierten höhere Wirkungsindices als bei subkutaner bzw. intravenöser Applikation.

Das Ergebnis verdeutlicht, daß Mediatoren stimulierte Effektorzellen in der Lage sind, bestimmte, für die Abwehr wichtige Zellsysteme zu aktivieren und dadurch in einem Organismus einen unspezifischen Schutz erzeugen (57).

Im bakteriellen Infektionsmodell (s.Tab.9) eignete sich der Inducer ebenfalls zur Steigerung der unspezifischen Abwehr, wies allerdings bei den verschiedenen Erregern eine unterschiedliche infektionshemmende Potenz auf. Das heißt, die Wirkungsbreite bei bakteriellen Prozessen ist eher begrenzt (1, 4).

In Tabelle 10, erster Teil, sind die Untersuchungen über die Wirksamkeit einer PIND-ORF Behandlung auf das Angehen eines strahleninduzierten, transplantierbaren Osteosarkoms bei der Maus aufgeführt. Als Nachweis der Wirksamkeit galt die Tumorangehrate (Fischer-Test), die Verlängerung der Latenz (log-rank-Test) und die mittlere Tumorzellzahl, die zur Induktion eines Tumors notwendig ist, (TD50= tumor take dose 50) im Vergleich zu entsprechenden Kontrolltieren. Der Inducer erreichte in den tumor-hemmenden Bewertungskriterien eine hohe Signifikanz (38, 51).

Die Karzinogenese von Methylcholanthren induzierten Tumoren konnte durch fünffache Applikation von PIND-ORF nicht verhindert werden. Intraläsionale Injektionen von PIND-ORF verringerten aber die Mortalität von 55% (Placebogruppe) auf 10% (PIND-Gruppe) im Beobachtungszeitraum von 126 Tagen und bewirkten ein anfänglich langsames Tumorwachstum. Die Wirkung war dabei von der Applikationsart abhängig, intraläsionale Injektionen bewirkten eine bessere Tumorsuppression als systemische Applikation (48).

Der Nachweis der Strahlenschutzwirkung nach PIND-ORF-Gabe beweist, daß über eine Stimulierung von Milz, Leukozyten und der Phagozytose eine signifikante Senkung der Mortalität nach Letalbestrahlung möglich ist. Die therapeutische Stimulierung erwies sich dabei als am besten geeignet. In der Tabelle 10, 2. Teil, sind die subkutane bzw. intraperitoneale Applikationsform dargestellt, die den deutlichsten Schutzeffekt in Bezug auf Überlebensrate und Senkung der Letalität hatten (6).

Die Unschädlichkeit von PIND-ORF für Versuchstiere wurde anhand üblicher Verträglichkeitsprüfungen dokumentiert (s. Tab. 11). Bei 5 gezielten Untersuchungen und in 5 weiteren klinischen Versuchen konnten keinerlei Anzeichen von Neben- bzw. Schadwirkung ermittelt werden (1, 4, 6, 38, 48, 51, 57, 66).

Tabelle 2 : In-vitro-Test zum indirekten Interferonnachweis (VSV-Plaque Reduktionstest) für PIND-ORF

Methode	Spezies	Stimulierung	Challenge Material	Applik.	Zellkultur	Testmat.	Wirk-samkeit	Literatur
IPRT*	NMRI-Maus, w. adult	-32 / -16 Std. je 0,2 ml i.p.	VSV*	30 PBE*	permanente Mäusezell- linie L929	Serum	++	38
IPRT	NMRI-Maus, w. adult	-48 / -24 Std. je 0,5 ml i.p.	VSV	30 PBE	permanente Mäusezell- linie L929	Serum	++	4
IPRT	Jung-hahn	-2 / -8 Std. je 1,5 ml s.c.	VSV	70-130 PBE	HEF*	Serum	+	58
IPRT	Jung-rind	-5 / -3 Tage je 2,0 ml i.m.	VSV	o.A.*	MDBK*	Serum	++	63

Zeichenerklärung :

IPRT* = Indirekter Plaque-Reduktions-Test
PBE* = Plaque-Bildende Einheiten
o.A.* = ohne Angabe

HEF* = Hühnerembryo-Fibroblastenkultur
VSV* = Vesikulär-Stomatitis-Virus
MDBK* = Madin Darby Bovine Kidney (Rindernierenzelllinie)

Tabelle 3 : In-vitro-Test zum Nachweis der spontanen zellvermittelten Zytotoxizität

Methoden	Spezies	Vorbehandlung der Effektorzellen	Zielzelle	Effektorzelle	Wirksamkeit	Literatur
⁵¹ Chromium Freisetzungstest	NWRI- Maus, w.	in vivo 0,2 ml i.p. 20-24 Std. vor Milzpräparation	YAC 1*	Milzzell- population (NK*)	++	4, 38
	Balb c- Maus	in vivo 0,2 ml i.p. 18 Std. vor Milzpräparation	Vero*	Milzzell- population	++	57
	Balb c- Maus	in vivo 0,2 ml i.p. 18 Std. vor Milzpräparation	Hybridoma* Vero Osteosarkom- zellen	Milzzell- population	++ ++ +	8

Zeichenerklärung :

- YAC* = murine Moloney-Virus induzierte T-Zell Lymphoma-Zelllinie
- Vero* = permanente Affinieren-Zelllinie (heterolog)
- Hybridoma* = murine Zelllinie
- NK* = Natürliche Killerzellen

Tabelle 4 : In-vitro-Tests zum Nachweis der Induktion der Phagozytose, der Kolonienstimulierenden Aktivität (CSA) und des Tumor-Nekrose-Faktors (TNF).

Methode	Stimulierung	Testmaterial	Nachweissystem	Wirksamkeit	Literatur
Latex-inkorporations-test	0,1 ml direkt	Serum Mensch	Phagozyten Mensch	+	57
		Serum Maus	Phagozyten Maus	+	
	in vivo 1,5 ml s.c.	Serum Huhn	Phagozyten Huhn	+	58
CSA-Test (Kolonienwachstumstest)	in vivo 0,2 ml i.p.	ind.Serum NMRI-Maus	Kolonienwachstum in Knochenmarkzellkultur Maus	++	4, 66
TNF-Nachweis (L929 Zytotoxizitätstest)	in vivo 1,0 ml i.v.	ind.Serum Kaninchen	L929*-Zellen spezifische Lysis	+	48

Zeichenerklärung :

L929* = murine Fibroblastenzelllinie

Tabelle 5 : In vitro-Test zum Nachweis der Lymphozytenproliferation

Methode	Stimulierung	Testmaterial	Wirksamkeit	Literatur
LTT* 3H-Thymidin-Einbau Kontrolle: PHA*	entsprechende	Lymphozyten	(+)	38
LTT U-14C Thymidin-Einb. Kontrolle: PHA	PIND-ORF Verdünnungen	Lymphozyten	+	19
LTT U-14C Thymidin-Einb. Kontrolle: PHA		Lymphozyten	+	23

Zeichenerklärung :

LTT* = Lymphozyten-Transformations-Test
PHA* = Phytohemagglutinin

Tabelle 6 : Mediatoren von PIND-ORF-stimulierten Zellkulturüberständen und ihre Wirkung in Testsystemen

Prüfung auf	Methode	Testmaterial	Nachweissystem	Wirk-samkeit	Literatur
Interferon-induktion	Indirekter Plaque-Reduktionstest	ind.Serum NMRI-Maus	Seruminterferon Testvirus : VSV* Zelllinie : LTK*	++	57
	Indirekter Plaque-Reduktionstest	ind.eq.PBML* u.BEK-Zell- kulturen*	VSV-Test Zelllinie : MBDK*, E.Derm* WISH*	+ / ++	25
spontane zell-vermittelte Zytotoxizität	51-Chromium-Freisetzungstest	ind.Serum Balb c Maus	Zielzelle : Vero Effektorzelle: Milzzell- population spezifische Lysis	++	57
TNF-Aktivität	L929-Zytotoxizitäts-Test	ind.Serum NMRI-Maus	Zielzelle : L929 Effektorzelle: PEM* spezifische Lysis	+	48
Lymphozyten-proliferation	Lymphozyten-Trans-formationstest U-14C Thymidin-Einb. Kontrolle: PHA, LPS	Milz, bzw. Serum NMRI- Maus	Lymphozyten, Maus PIND-ORF stimuliert Schwein Mensch	++ + +	57
Phagozytose-stimulierung	Latex-Inkorporations-Test	Serum Mensch Maus Rind Schwein	Phagozyten PIND-ORF stimuliert Mensch Maus Rind Schwein	+ + + +	57

Zeichenerklärung :

BEK* = Bovine fetale Nierenzellkultur
 LTK* = Permanente Mäusezelllinie
 PEM* = Peritoneal-Exsudat-Mononukleärer Zellen
 VSV* = Vesikulär-Stomatitis-Virus
 eq. PBML* = equine mononukleäre Leukozyten
 MBDK* = Bovine Nierenzelllinie
 E.Derm* = equine Dermiszelllinie
 WISH* = Humane Amnionzelllinie

Tabelle 7 : Schutzwirkung von PIND-ORF in viralen Infektionsbelastungsmodellen

Prüfung auf	Versuchstier Art Sex Alter	Zeitpunkt vor Belast.	Stimulierung Applik. Inj.menge	Behandlung Material	Challenge Applik. Inj.menge	Versuchs- dauer	Wirk- samkeit	Liter- atur
Hemmung einer experimen- tellen Virus- infektion	NMRI- Baby- mäuse m/w 2-4 Tage	24 Std.	s.c. 0,1 ml	VSV* 50LD ₅₀	i.p. 0,1 ml	7 Tage	+++ WI: 85-100%	7, 38
	NMRI- Mäuse adult w 12-16 Wochen	24 Std.	i.p. 0,5 ml	AV* 10-50 LD ₅₀	i.p. 0,2 ml	10 Tage	+++ WI: 90%	38
	NMRI- Mäuse adult w 6-9 Wochen	24 Std.	i.p. 0,2 ml	AV 10-50 LD ₅₀	i.p. 0,2 ml	14 Tage	+++ WI: 80%	4

Zeichenerklärung :

VSV* = Vesikulär-Stomatitis-
Virus

AV* = Aujeszky-Virus

Berechnung des
Wirkungsindex :
WI = (b-a):b x 100

a = % Mortalität der Versuchsgruppe

b = % Mortalität der Kontrollgruppe

Anmerkung :
+++ hoch wirksam
++ gut wirksam
+ wirksam
(+) an der Grenze der Signifikanz
0 unwirksam

Tabelle 8 : Schutzwirkung von Überständen PIND-ORF-stimulierter Zellkulturen* in viralen Infektionsbelastungsmodellen

Prüfung auf	Versuchstier		Behandlung		Versuchsdauer	Wirksamkeit	Literatur
	Art	Sex Alter	Stimulierung Zeitpunkt vor Belast.	Applik. Inj.menge	Challenger Material Inj.menge		
Hemmung einer experimentellen Virus- infektion	NHRI- Baby- mäuse	m/w 2-3 Tage	24 Std.	s.c. 0,1 ml	VSV* 10-50 LD ₅₀	+++ WI: 84-94%	57
	NHRI- Mäuse adult	w 4-5 Wochen	24 Std.	i.p. 0,2 ml	AV* 10-50 LD ₅₀	+++ WI: 93-100%	57

Zeichenerklärung :

VSV* = Vesikulär-Stomatitis-Virus

AV* = Aufeszy-Virus

Zellkulturen* = murine Hybridoma
humane Lymphoma

Anmerkung :

+++ hoch wirksam

++ gut wirksam

+ wirksam

(+) an der Grenze der Signifikanz

0 unwirksam

Tabelle 9 : Schutzwirkung von PIND-ORF in bakteriellen Infektionsbelastungsmodellen

Prüfung auf	Versuchstier	Art	Sex	Alter	Stimulierung Zeitpunkt vor Belast.	Behandlung Applik. Inj.menge	Challenge Material Inj.menge	Versuchs- dauer	Wirk- samkeit	Liter- atur
Hemmung einer experimen- tellen bakteriell- en Infektion		w		6-9 Wochen	24 Std.	i.p. 0,2 ml	Ps.a.* 3-5 LD ₅₀	4 Tage	WI: 17 % (+)	4
	NMRI-						i.p. 0,1 ml			
	Mäuse	w		3-4 Wochen	24 Std.	i.p. 0,2 ml	Ps.a. 5 x LD ₅₀	10 Tage	WI: 30 % +	1
	adult									
		w		3-4 Wochen	24 Std.	i.p. 0,2 ml	E. coli* 5 x LD ₅₀	10 Tage	WI: 60 % ++	1
		w		3-4 Wochen	24 Std.	i.p. 0,2 ml	Past.m.* 10x LD ₅₀	10 Tage	WI: 100 % +++	1

Zeichenerklärung :

Ps.a.* = *Pseudomonas aeruginosa*
 Past.m.* = *Pasteurella multocida*
 E.coli* = *Escherichia coli*

Berechnung des Wirkungsindex:

$$WI = (b-a):b \times 100$$

a = % Mortalität der Versuchsgruppe
 b = % Mortalität der Kontrollgruppe

Tabelle 10 : Eigenschaften von PIND-ORF in anderen Belastungsmodellen

Prüfung auf	Versuchstier		Behandlung			Versuchs- dauer	Wirk- samkeit	Liter- atur
	Art	Sex	Alter	Stimulierung Zeitpunkt in Tagen	Applik. Inj.menge	Challenge Material Inj.menge		
Tumor- hemmende Wirkung	NMRI- Mäuse adult	w	10-12 Wochen	-3, -2, -1	s.c. 0,3 ml	s.t.O.* d.Maus	++	38, 51
		w	6 Wochen	-2, +7, +21, +35, +49 Tage	i.l.älsional	Methyl- cholan- thren*	++	48
Strahlen- schutz- Wirkung	NMRI- Mäuse	m	6-8 Wochen	nach Be- strahlung u. alle 2 Tage	s.c. 1,5 ml 0,5 ml	Bestrahlg. 8/9/10 Gy Rö.-GKB*	(+)	6
	adult	m	6-8 Wochen	nach Be- strahlung u. alle 2 Tage	i.p. 1,0 ml 0,5 ml	7/8/9/10 Gy	+	6

Zeichenerklärung :

s.t.O.* = strahleninduziertes, transplantierbares Osteosarkom
 Methylcholanthren* = Karzinogen
 Rö.-GKB* = Röntgen-Ganzkörperbestrahlung

Tabelle 11 : Verträglichkeitsprüfungen zum Nachweis der Unschädlichkeit von PIND-ORF

Prüfung auf	Versuchstier	Applikation Injektionsmenge	Versuchs- dauer	Kriterien	Beurteilung	Liter- atur
Neben- wirkungen	NMRI-Maus	0,5ml s.c. alle 2 Tage	6 Monate	tägliche Kontrolle : -Verhalten -klinisches Bild -Körpergewicht patholog.-anatom. Untersuchung am Versuchsende, Vgl. mit Kontrollgruppe	Alle Untersuchungen zeigten keine schädlichen Nebenwirkungen irgendwelcher Art	6
Toxizität	NMRI-Maus adult, neu- geboren	0,5ml i.p. 0,2ml s.c.	3 Wochen	tgl. klin. Bild pathol.-anatom. und histol. Untersuchung		38
	NMRI-Maus	0,5ml i.p. 0,05ml i.cereb.	keine Angabe	klinisches Bild pathol.-anatom. Untersuchung		6
	Kaninchen	1ml i.v.	5 Wochen	klinisches Bild		48

Pyrogenität: Nachweis der Pyrogenfreiheit im Labor Dr.Leimbeck in Bad Kissingen, gemäß EP mit 1ml/kg KGW (38).

In bisherigen klin. Versuchen mit Labortieren wurden ebenfalls keine nachteiligen Effekte beobachtet (1, 4, 51, 57, 66). 23

2.3 WIRKSAMKEIT UND UNSCHÄDLICHKEIT UNTER PRAXISBEDINGUNGEN

2.3.1 Indikationen bei den verschiedenen Tierspezies

2.3.1.1 Allgemeine Indikationen

In der Massentierhaltung von Rind und Schwein steht die Jungtierprophylaxe in der Aufzucht und Mast im Vordergrund. Streß und Injektionsgefährdung treten hier z.B. über Zusammenballung (Crowding), Zukauf, Vermarktung (lange Transporte, offene Märkte), Standort-, Klimawechsel und medikamentelle Immunsuppressionen (Antibiotika, Cortikosteroide, Anabolika) auf. Beim Schwein ist durch seine Veranlagung die Streßprophylaxe von besonderer Wichtigkeit (3, 5, 35, 50, 61, 65, 67).

Eine zunehmende Bedeutung bekommt beim Pferd der Schutz vor Infektionsgefährdung bedingt durch den steigenden, oft ständig wechselnden Tierverkehr in Reitställen, auf Rennbahnen, in Gestüten und im Handel, der zu einem massiven gegenseitigen Errregeraustausch führt. Ebenso werden hier durch Transport, Training und hohen Leistungsforderungen Streßsituationen geschaffen, die eventuell kombiniert mit Medikamentenabusus die körpereigene Abwehr supprimieren und so die Basis für Infektionen bilden. Hier bietet sich die Paramunisierung als einzige Möglichkeit zur Egalisierung dieser Zustände an (15, 36, 43, 62).

Bei Kleintieren und Vögeln (Geflügel) ist die Paramunisierung, bei gleicher Ursache wie vorher beschrieben, vor Ausstellungen, Transporten, Milieuwechsel, Deckbetrieb und Einstellung in Tierkliniken, -heime, -handlungen, Quarantänestationen, zoologische Gärten oder andere Formen von Tieransammlungen indiziert (2, 18, 31, 40, 46, 59).

2.3.1.2 Spezielle Indikationen

In der Rinderpraxis hat sich der Paramunitätsinducer PIND-ORF prophylaktisch wie therapeutisch bei der Bekämpfung respiratorischer Infektionskrankheiten, speziell bei viralen Infektionen, sehr gut bewährt.

Zu nennen sind die enzootische Bronchopneumonie (Rindergrippe), wobei hier die Bekämpfung in Kombination mit Schutzimpfungen möglich ist, und die infektiöse bovine Rhinotracheitis (3, 12, 63, 65, 67).

Eine Paramunisierung eignet sich in der Schweinepraxis zur Behebung von Immunschwächen, zur Prophylaxe von Streßschäden, z.B. in der Absetzphase, beim Umställen, impfen und bei Transporten. Die Bekämpfung von multikausalen, infektiösen Faktorenkrankheiten, wie beispielsweise enzootische Pneumonie, atrophische Rhinitis und beim Auftreten von Crowding Disease hat sich ebenfalls bewährt (5, 35, 50, 61).

Von Bedeutung ist für die Pferdepraxis die Prophylaxe und Therapie von respiratorischen Infektionskrankheiten, wie der virale Pferdehusten, die kontagiöse Pleuropneumonie und die Fohlenpneumonie. Daneben ist die prophylaktische Anwendung bei infektionsgefährdeten Fohlen indiziert. Therapeutisch wären weiterhin Infektionen der Atemwege (auch chronische Verlaufsformen) und Herpeskrankheiten als weitere Indikationen zu nennen (15, 36, 43).

In der Kleintierpraxis sind bislang für PIND-ORF nur therapeutische Erfolge bei der Demodikose beschrieben worden (23).

Die Prophylaxe von viralen Belastungsinfektionen mit Newcastle Disease Virus beim Nutzgeflügel bzw. mit Herpesvirus beim Ziervogel läßt gute Erfolge in der Vogelpraxis bei der Bekämpfung von viralen Infektionskrankheiten erwarten. Therapeutisch sind bei der Taube Leistungsschwächen infolge chronischer Erkrankung und die zusätzliche Behandlung bei Kokzidieninfektionen als Indikation empfohlen worden (18, 31, 58).

Anmerkung zu den Indikationen :

Da es sich bei PIND-ORF um ein relativ neues Präparat handelt, ist abgesehen von den beschriebenen Maßnahmen ein breiteres Einzatzspektrum durchaus möglich und sinnvoll. Bei einigen Krankheitsbildern liegen bisher nur unveröffentlichte Einzelberichte aus der Praxis vor, die den Erfolg bzw. daraus die Indikationen belegen.

2.3.2. Unschädlichkeit von PIND-ORF bei den verschiedenen Tierspezies

2.3.2.1 Rinderpraxis

Die Unschädlichkeit des Präparates PIND-ORF ließ sich an über 1800 Tieren aus verschiedenen Studien nachweisen (s.Tab.12). Nach intramuskulärer und subkutaner Applikation wurden keine Lokal- oder Allgemeinreaktionen beobachtet, die in einen direkten Zusammenhang mit der Inducer-Injektion gebracht werden könnten. Selbst eine Applikation des Präparates mit doppelter Dosis wurde ohne Nebenwirkungen toleriert. Damit kann PIND-ORF als unschädlich für Kälber und Rinder eingestuft werden (63, 65, 67).

2.3.2.2 Schweinepraxis

Der Inducer erwies sich nach der intramuskulären Anwendung bei 1202 Schweinen als absolut unschädlich. Bei keiner der rund 4500 Applikationen konnten Gewebsreaktionen an der Einstichstelle, allergische oder anaphylaktische Reaktionen beobachtet werden. Ebenso verliefen die Wiederholungsimpfungen ohne Anzeichen einer Sensibilisierung (5). Der Verträglichkeitsnachweis für neugeborene Ferkel bestätigte selbst bei 10facher Überdosierung die oben genannten Ergebnisse.

Ein gute Verträglichkeit konnte für die orale Verabreichungsart des Paramunitätsinducers nachgewiesen werden (61). 14 Tage lang bekamen 1288 Absatzferkel und Mastschweine täglich PIND-ORF in Kombination mit einem Bakterienlysat

oral über das Trinkwasser. Im anschließenden 45 bzw. 105-tägigen Beobachtungszeitraum traten auch hier keine Anzeichen von Schad- oder Nebenwirkungen auf.

2.3.2.3 Pferdepraxis

Es eignen sich für das Pferd nur Inducer, die neben einer geringen Antigenität keine Toxizität und Pyrogenität besitzen. PIND-AVI und PIND-ORF wurden bei über 100 neugeborenen Fohlen zweimal parenteral wie lokal (intranasal) im Abstand von 24 Stunden verabreicht und bei über 1000 Pferden über 5 Tage täglich parenteral appliziert (36, 62). In speziellen Toxizitätsprüfungen nach der Entwicklung von PIND-ORF verabreichte man Pferden 5 ml des Inducers intramuskulär und untersuchte die Tiere 4 Tage auf systemische Reaktionen und Fieber (6). In keinem der obengenannten Fälle wurden Neben- oder Schädwirkungen verzeichnet. Auch die Einzelberichte aus der Praxis bestätigen die Unschädlichkeit des Präparates.

2.3.2.4 Kleintierpraxis

Zur Therapie von Demodikose bekamen 4 Hunde über einen Zeitraum von 14 Tagen täglich 1 ml PIND-ORF intramuskulär injiziert ohne Nebenreaktionen lokaler oder systemischer Art zu zeigen (23). Auch unveröffentlichte Berichte aus Kleintierpraxen stimmen mit diesem Ergebnis überein.

2.3.2.5 Vogelpraxis

Bei den im Rahmen zweier Dissertationen durchgeführten Verträglichkeitsprüfungen beim Vogel waren folgende Ergebnisse zu verzeichnen: In einer ersten Studie konnte bei keinem von 335 Tieren aus 12 verschiedenen Nutz- und Ziervogelspezies und bei keiner Verabreichungsart eine lokale Reaktion oder Störungen im Allgemeinbefinden festgestellt werden (58). HAAS (18) bestätigte die Unschädlichkeit für Brieftauben. Die Verträglichkeit des Inducers PIND-ORF konnte ausnahmslos als sehr gut bezeichnet werden. Während der Versuche wurden an 255 Tauben eine einmalige und an 30

Tauben eine zweimalige subkutane Injektion, an 15 Tauben eine zweimalige und an 30 Tauben eine dreimalige intraperitoneale Injektion vorgenommen, ohne daß irgendwelche Nebenwirkungen hinsichtlich des Allgemeinbefindens oder lokale Reaktionen zu beobachten waren.

2.3.3. Wirksamkeit von PIND-ORF bei den verschiedenen Tierspezies

2.3.3.1 Rinderpraxis

Prophylaxe von respiratorischen Erkrankungen in der Kälbermast.

In einem ersten Feldversuch (s.Tab.13) war die Wirksamkeitsprüfung von PIND-ORF im Vergleich mit einer polyvalenten Pasteurelleavakzine (i.m.,oral,i.n.) und Bayferon, einem anderen paramunisierenden Präparat untersucht worden. Von der Bildung einer unbehandelten Kontrollgruppe mußte aus verschiedenen wirtschaftlichen Gründen abgesehen werden, als Kontrolle diente der direkte Vergleich von Morbiditätsraten der verschiedenen Testpräparate.

Die Pasteurellen-Immunisierung schnitt dabei besser ab als die Paramunisierung. Dies ist als Folge des Beobachtungszeitraums von 13 Wochen interpretierbar. Erfahrungsgemäß beläuft sich bei der Paramunisierung die Wirksamkeitsdauer auf 2 - 3 Wochen, so daß in der vorliegenden Untersuchung selbst bei zweimaliger Paramunisierung nur ein Teil des Beobachtungszeitraumes abgedeckt wurde. Bei der Immunisierung hingegen beträgt die Schutzdauer nach einer Anlaufphase in jedem Fall mehrere Monate (67).

Der 2. Teil der Tabelle zeigt die Wirksamkeit einer Kombination Pasteurellen-Vakzine und einer Paramunisierung mit PIND-ORF. Die einmalige s.c. Paramunisierung in Kombination mit der zweimaligen Pasteurella-Schutzimpfung verbesserte die klinische Situation in den Problembetrieben entscheidend und senkte zudem den Parameter Arzneimittelkosten pro Tier um über 50 % (65).

In Tabelle 14 sind erste Ergebnisse von Feldversuchen bei der metaphylaktischen und therapeutischen Bekämpfung der infektiösen Bovinen Rhinotracheitis (IBR, Herpesvirus) dargestellt. Nach zweimaliger parenteraler Applikation von 2,0 ml PIND-ORF i.m. konnte in der ersten Studie eine Infektionsausbreitung verhindert und der Krankheitsverlauf von 2 schwer erkrankten Tieren gemildert werden. In einem anderen Betrieb ließ sich ohne Einsatz von Antibiotika die Heilung schwer- und leichterkrankter Fälle beschleunigen (11). Schließlich untermauerte eine experimentelle Infektion mit Virus der IBR in einer kontrollierten Belastungsstudie die gewonnenen Erfahrungen. Die prophylaktische Gabe von PIND-ORF inhibierte die Manifestation von respiratorischen Symptomen, während eine metaphylaktische bzw. therapeutische Anwendung die Symptomatik der Krankheit deutlich reduzierte. Zusätzlich war bei allen Gruppen noch eine Reduktion der Erregerausscheidung nachweisbar (63).

2.3.3.2. Schweinepraxis

Prophylaxe in der Ferkelaufzucht und -Mast

In der Ferkelerzeugung, Flatdeckaufzucht und Mast wurde der Paramunitätsinducer PIND-ORF auf Wirksamkeit nach den Kriterien Minderung der Morbidität, Mortalität bzw. der Gesamtverluste und der durchschnittlich täglichen Gewichtszunahme geprüft (s.Tab.15). Im ersten Versuchsabschnitt der Ferkelerzeugung war ein deutlich positiver Einfluß der parenteralen Paramunisierung im Hinblick auf Verlustrate und durchschnittlich tägliche Gewichtszunahme bei gleichzeitiger Reduktion der Morbidität, Mortalität und Letalität gegenüber den Kontrollgruppen feststellbar. Der positive Effekt in der Aufzuchtphase bestand bei den paramunisierten Tieren in Form einer besseren Überwindung der Umstellungsphase. Dies äußerte sich in einer geringeren Verlustrate und höheren durchschnittlich täglichen Gewichtszunahmen. Für die Mast ergab sich eine etwas bessere tägliche Zunahme die eine um durchschnittlich 3 Tage verkürzte Mastdauer der behandelten Tiere bewirkte. Die Verluste blieben bei den Versuchs- und Kontrolltieren unverändert. Da die Verabreichung des Inducers eine Stimulierung der unspezifischen Abwehr zur Folge hat, muß die positive Wirkung auf die

tägliche Gewichtszunahme im Sinne einer höheren Abwehrbereitschaft interpretiert werden - eine Erhöhung des Gewichtes im Sinne der Wirksamkeit von sogenannten Probiotika wurde in diesem Zusammenhang nicht diskutiert (5).

In sieben Erzeuger- und Zuchtbetrieben und einem Mastbetrieb wurde in einer Vergleichsstudie die Wirksamkeit einer oralen Paramunisierung mit einem Bakterienlysat allein und einem Bakterienlysat kombiniert mit PIND-ORF gegenüber einer placebobehandelten Kontrollgruppe bei verschiedenen Krankheitsbildern untersucht (61). Die 14-tägige Verabreichung des Inducers nach dem Absetzen bzw. bei Mastbeginn über das Trinkwasser hatte einen deutlich positiven Effekt auf Krankheitsgeschehen sowie die tägliche Gewichtszunahme der Tiere. Vor allem die gastrointestinalen und komplexen Krankheitsbilder konnten durch die Gabe des Bakterienlysat-PIND-ORF-Gemisches in Problembeständen deutlich verringert werden.

Weniger wirksam erwies sich diese Mischung jedoch bei den respiratorischen Erkrankungen. Dieses Ergebnis läßt sich mit dem oralen Applikationsmodus erklären, der vor allem eine Steigerung der unspezifischen lokalen Abwehr bewirkt. Sollte der Therapieschwerpunkt mehr auf respiratorische Affektionen verlegt werden, wäre eine intranasale bzw. eventuell intramuskuläre Applikation wohl Mittel der Wahl.

Interessant war auch der Vergleich der täglichen Gewichtszunahme zu den Kontrollen. Beide Paramunisierungsmethoden beeinflussten die täglichen Zunahmen positiv, die alleinige Zufütterung von Bakterienlysat hatte dabei meist den besseren Effekt. Im Vergleich zur parenteralen Applikation ist für die orale Paramunisierung eine ein- bis viermalige Applikation nicht ausreichend. Der beste Applikationsmodus wäre deshalb eine tägliche Paramunisierung über die gesamte Aufzucht- und Mastperiode, z.B. als Futtermittelzusatz. Die Untersuchung konnte den Nachweis erbringen, daß sich nach dem Absetzen des Inducers die tägliche Gewichtszunahme der Kontrolltiere anpaßte.

Paramunitätsinducer als Futtermittelzusatz bieten sich deshalb und durch ihre Vorteile wie bessere Krankheitsprophylaxe, durch Ergänzung bisheriger Prophylaxemaßnahmen und fehlende Resistenz- bzw. Rückstandsproblematik - besonders in der Massentierhaltung - geradezu an und sind in der

Zukunft sicher zu berücksichtigen.

2.3.3.3 Pferdepraxis

Im einzigen bisher veröffentlichten Wirksamkeitsnachweis in der Pferdepraxis wird der Einfluß von PIND-ORF auf den durch Transportstress ausgelösten Kortisolanstieg bei 10 Voll- und Warmblütern untersucht (s.Tab.17). Dabei wurde eine Reduktion der stressbedingten Kortisolausschüttung nachgewiesen. Die daraus entstandene Möglichkeit, die mit dem Pferdetransport eng in Verbindung stehende erhöhte Krankheitsanfälligkeit und Leistungsschwäche wirkungsvoll einzudämmen oder gar zu neutralisieren bietet sich an und wird diskutiert (62).

2.3.3.4 Kleintierpraxis

In der Kleintierpraxis liegt bisher nur eine Veröffentlichung zum Thema Proliferationsfähigkeit von Lymphozyten demodikosekranker Hunde bei immunzellstimulierender Therapie vor (23). In einer Vergleichsstudie wurden 4 Hunde mit klinisch manifester, generalisierter Demodikose über 14 Tage täglich mit 1 ml PIND-ORF s.c. behandelt. Vor Behandlung sowie 10 und 20 Tage nach Therapiebeginn wurden die Lymphozytenstimulationsindices dieser Tiere untersucht und mit Werten unbehandelter, gesunder Kontrollhunde verglichen. In dieser Untersuchung wurde festgehalten, daß eine PIND-ORF Therapie die mitogene Stimulierbarkeit der Hundelymphozyten deutlich erhöht, ohne allerdings die Vergleichswerte gesunder Hunde zu erreichen.

2.3.3.5 Vogelpraxis

In den Tabellen 18 und 19 werden die Ergebnisse der Paramunisierung bei Mohrenkopfpapageien und spezifisch-pathogenfreien Hühnern nach parenteraler Belastung mit Herpesvirus bzw. über eine Kontaktinfektion mit Newcastle Disease-infizierten Tieren. Der in den Belastungsmodellen erreichte Wirkungsindex hängt dabei stark vom Stimulierungszeitpunkt ab: Bei Gabe von PIND-ORF vor Infektionsbelastung konnten

gute Wirkungsindices (30 bzw. 58) erreicht werden, während bei Applikationen mit oder nach der Infektion ein Absinken des Wirkungsindex (bei gleicher Infektionsdosis) von 30 auf 8 in der Belastungsstudie mit Mohrenkopfpapageien zu verzeichnen war (31, 58).

Die Auswirkung des Paramunitätsinducers PIND-ORF auf die Ausscheidung von Kokzidienoozysten bei Brieftauben wird in Tabelle 20 dargestellt. Hier spielte der Applikationsort eine entscheidende Rolle. Die subkutane Injektion wies keine signifikanten Unterschiede zur Kontrollgruppe auf, während bei intraperitonealer Verabreichung die Gesamtoozystenausscheidung innerhalb von 17 Tagen um 55 % gegenüber einer unbehandelten Kontrollgruppe vermindert wurde.

Tabelle 21 verdeutlicht eine Leistungssteigerung bei chronisch erkrankten Brieftauben nach der Paramunisierung. Abgeklärt wurde hier, ob eine vor Streßsituationen durch PIND-ORF induzierte erhöhte Abwehrbereitschaft bei Tauben zu einer erhöhten Leistungsfähigkeit führt. Das Ergebnis fiel deutlich positiv aus. Durch eine einmalige subkutane Applikation konnte bei der behandelten Gruppe ohne einen weiteren Medikamenteneinsatz nahezu die Flugstärke vor dem Leistungsabfall erhalten werden (18).

Tabelle 12 : Unschädlichkeitsnachweis von PIND-ORF bei den verschiedenen Tierspezies

Tierart	Tierzahl	Applikationsmodus	Nebenwirkungen	Literatur
Rind	1014 710 96	1 ml s.c., 2 Injekt./Tier 1 ml s.c., 1 Injekt./Tier 2 ml i.m., 2 Injekt./Tier	Keine Lokalreaktionen an der Einstichstelle;	67 65 11, 63
Schwein	1202 1288	1 ml i.m., 4 Injekt./Tier oral, 14 Tage tägl.	keine Störung	5, 61
Pferd	1000 100	2 - 4 ml i.m., 5 Injekt./Tier 2 ml i.m., 2 Injekt./Tier intranasal, 2 Tage tägl.	des Allgemeinbefindens keine Sensibilisierung	6, 36, 62
Hund	4	1 ml i.m., 14 Tage tägl.		23
Vögel	323 260 15 30 5	1 ml s.c., 1 Injekt./Tier 1 ml s.c., 2 Injekt./Tier 1 ml i.p., 2 Injekt./Tier 1 ml i.p., 3 Injekt./Tier 1,5ml s.c., 14 Injekt./Tier		8, 58

Tabelle 13 : Wirksamkeit von PIND-ORF beim Einsatz in der Rinderpraxis
Prophylaxe von respiratorischen Erkrankungen in der Kälbermast

Präparat	Anzahl	Zeitpunkt	Stimulierung Applikation	Beobachtungs- zeitraum	Morbidität	Wirksamkeit	Literatur
Pasteurella- schutz- impfung PIND-ORF Bayferona	1041 1014 1014 1014 1014	1. und 14. Tag 1./11. Tag 1. Tag	i.m. oral i.n. 2 ml s.c. i.n.	bis Mastende	23,2 % 26,7 % 20,5 % 29,1 % 30,4 %	In den ersten 3 Wochen bessere Wirksamkeit der Paramunisierung gegenüber der Immuni- sierung, dann besserer Schutz der Immunisierung.	67
Kombination Pasteurella- schutz- impfung + PIND-ORF	710	1./14. Tag 1. Aufstäl- lungstag	i.n. s.c.	bis Mastende	52,6 % 78,3 %	Senkung der Morbidität und der Arzneimittel- kosten.	65
Kontrolle	810	-					

Tabelle 14 : Wirksamkeit von PIND-ORF bei IBR-Infektionen

Programm	Anzahl	Behandlung	Kontrolle	Ergebnis	Literatur
Metaphylaxe Milch/Mast- rinder	15	2 ml i.m.	-	Verhinderung der Infektionsausbreitung im Bestand; Milderung des Krankheitsver- laufs bei 2 schwer erkrankten Tieren.	11
Therapie akut er- krankter Zuchtrinder	65	2 ml i.m.	-	Schnellere Heilung der leicht bis schwer erkrankten Tiere ohne den Einsatz von Antibiotika.	11
Experiment. Infektion in einer kontroll. Belastungs- studie	16	2 ml i.m.	+	In Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Paramun- isierung: Bei Applikation vor Infektion (3-13 Tage) Inhibierung der Manifestation respirator- ischer Symptome. Bei Behandlung vor bzw. nach Infektion (-3 bis 5 Tage) Reduktion der IBR-typischen Symptomatik. Bei allen Gruppen Reduzierung der Erreger- ausscheidung.	63

Tabelle 15 : Wirksamkeit von PIND-ORF beim Einsatz in der Schweinepraxis (Ferkelerzeugung und Mast)

Programm	Anzahl der Tiere	Alter	Zeitpunkt	Behandlung	Dauer	Kriterien	Differenz
Prophylaxe Ferkelerzeugung	1202	1-40 Tage	1./7. Tag	je 1 ml i.m.	40 Tage	a) Ø tgl. Zunahme : 218 g b) Verlustrate : 10,8 % c) Morbidität : 21,7 % d) Mortalität : 4,7 % e) Letalität : 22,0 %	a) 17 g b) 3,9 % c) 4,6 % d) 1,9 % e) 4,0 %
Kontrolle mit Aqua dest.	553	1-40 Tage	1./7. Tag	je 1 ml i.m.	40 Tage	a) Ø tgl. Zunahme : 201 g b) Verlustrate : 14,7 % c) Morbidität : 25,7 % d) Mortalität : 6,5 % e) Letalität : 26,0 %	a) 17 g b) 3,9 % c) 4,6 % d) 1,9 % e) 4,0 %
Prophylaxe Ferkelaufzucht	1052	40-81 Tage	Umstell. 40. Tag	1 ml i.m.	41,2 Tage	f) Ø tgl. Zunahme : 456 g g) Gesamtverluste : 1,9 %	f) 14 g g) 1,0 %
Kontrolle mit Aqua dest.	452	40-81 Tage	Umstell. 40. Tag	1 ml i.m.	41,2 Tage	f) Ø tgl. Zunahme : 442 g g) Gesamtverluste : 2,9 %	f) 14 g g) 1,0 %
Prophylaxe Mast	1039	81-108 Tage	Umstell. 81. Tag	1 ml i.m.	108 Tage	h) Ø tgl. Zunahme : 643 g i) Verlustrate : 1,3 %	h) 6 g i) 0 %
Kontrolle	446	81-112 Tage	Umstell. 81. Tag	1 ml i.m.	112 Tage	h) Ø tgl. Zunahme : 637 g i) Verlustrate : 1,3 %	h) 6 g i) 0 %

Literatur : 5

Tabelle 16b : Einfluß einer oralen Paramunisierung mit PIND-ORF bei Mastläufern

Testsubstanz*	Tierzahl	Morbiditätsraten		Behandlungs- dauer	Behandlungs- kosten	tägl. Gewichtszunahme*	
		gastroint. Krankh.	respirat. Krankh.			bis Mast- mitte	bis Mast- ende
Bakterienlysat und PIND-ORF	758	0 %	81,2 %	1,4 %	4,6 Tage	1,41 DM	Diff.
Placebo	557	100 %	34,5 %	1,6 %	5,7 Tage	2,08 DM	Diff.
						660 gr.	706 gr.
						98 gr.	25 gr.
						562 gr.	681 gr.

Literatur : 61

Zeichenerklärung : Testsubstanz* = tägliche, orale Applikation während der ersten 14 Tage der Mast
 Tägtl. Gewichtszunahme* = vom 1. Tag der Aufstellung bis zum Verkauf (ca. 105 Tage)

Tabelle 17 : Zusammenstellung der Serunkortisolwerte (x) beim Warm- und Vollblut in den Versuchsgruppen I + II bzw. III + IV .(Nach SIEBERT, (62))

Rasse	Serumkortisolwerte $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$ zu den Zeitpunkten :								
	unbehandelt			PIND-ORF behandelt					
	a	b	c	a	b	c	a	b	c
Warmblut I + II	(n=6)	1,57	2,78	2,67	1,38	1,45	1,48		
Vollblut III + IV	(n=4)	2,10	3,00	3,55	1,48	1,38	1,25		

Tabelle 18 : Infektionsbelastungsmodell mit Psittaciden-Herpesvirus bei Mohrenkopfpapageien

Prüfung auf	Gruppe	Zeitpunkt	Stimulierung Applikation	Dosis	Challenge Applikation	Mortalität	Wirkungsindex
Hemmung einer experimentellen viralen Infektion	PIND 1	0, +24 Std.		80 KID		23/25	8
	PIND 2	-24 Std.		80 KID		7/10	30
	PIND 3	-24 Std.	1ml s.c.	40 KID	am Tag 0	8/20	56
	Placebo 1	0, +24 Std.		80 KID		10/10	0
	Placebo 2	-24 Std.		40 KID	0,5ml s.c.	10/10	0
	Infizierte Kontrollen	-	-	80 KID		11/11	-
		-	-	40 KID		9/10	-

Literatur : 58

Erklärung

Wirkungsindex: $WI = (b-a):b \times 100$

a = % Mortalität der Versuchsgruppe

b = % Mortalität der Kontrollgruppe

Tabelle 19 : Infektionsbelastungsmodell mit Newcastle-Disease-Virus bei SPF-Küken

Prüfung auf	Gruppe	Zeitpunkt	Stimulierung Applikation	Dosis	Challenge Applikation	Mortalität	Wirkungsindex
Hemmung einer experimentellen virellen Infektion	PIND	-48 Std.	0,5ml s.c.	am 4. Tag Kontakt		5/18	58
	Kontrolle	-	-	mit Infizierten		12/18	-
	Parenteral- Infizierte	-	-	S.C.		12/12	-

Literatur : 31

Erklärung

Wirkungsindex: $WI = (b-a):b \times 100$

a = % Mortalität der Versuchsgruppe

b = % Mortalität der Kontrollgruppe

Tabelle 20 : Infektionsbelastungsmodell mit Kokzidien bei Brieftauben, Beobachtungszeitraum: 30 Tage

Prüfung auf	Gruppe	Zeitpunkt	Stimulierung Applikation	Challenge	Ergebnis
Beeinflussung einer Infektion	1	3., 5., 9., 15. Tag	je 1ml s.c.	100.000	Anfangs Oozystenausscheidung höher, Gesamtausscheidung = Kontrollgruppe
mit Kokzidien	2	3. u. 5. Tag	je 1ml i.p.	Oozysten am 4. Tag	Verminderte Oozystenausscheidung gegenüber der Kontrollgruppe
	3	3., 5. u. 9. Tag	je 1ml i.p.		Oozystengesamtausscheidung signifikant gegenüber der Kontrollgruppe vermindert

Literatur : 18

Tabelle 21 : Leistungsverbesserung durch PIND-ORF bei kranken Brieftauben

	Flüge	Anzahl der Tauben PIND-Gruppe	Tauben- Kontroll- gruppe	Preise Gesamt	Preise Kontroll- gruppe	Preise PIND- Gruppe	Preisprozentatz Kontrollgruppe	Preisprozentatz PIND-Gruppe
Versuch 1 PIND-Gruppe unbehandelt	2	34	37	22	14 (63,6%)	8 (36,4%)	37,8 %	23,5 %
Versuch 2	5	73	74	21	5 (24,8%)	16 (76,2%)	6,8 (-31) %	21,9 (-1,6) %

Literatur : 18

3. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

3.1 MATERIAL UND METHODEN

3.1.1 Paramunitätsinducer

Für die Studie in der Kleintierpraxis wurde der von MAYR und Mitarbeitern entwickelte Paramunitätsinducer PIND-ORF eingesetzt, der im hiesigen Institut hergestellt wird. Das Ausgangsmaterial ist attenuiertes Paraproxvirus ovis, Stamm D1701 (s.Kap. 2.2.1), aus dem die verwendeten Chargen 044T und 048 hergestellt wurden :

Nach Vermehren des Virus in sekundären bovinen fetalen Lungenfibroblastenzellen wurden die Zellkulturen gereinigt, bakteriologisch und virologisch auf Kontamination überprüft und nach Bestimmung des Virustiters (mindestens 10^7KID_{50}) durch Thermobehandlung (56°C über 2,5 Stunden) teilinaktiviert. Nach Stabilisierung mit 2,5 %-iger succinylierter Gelatine (Gelofusine, Laboratories Hausmann Inc., St.Gallen/Schweiz) und Einstellung des pH-Wertes auf 7,4-7,6 wurde das Präparat in 2 ml-Portionen lyophilisiert. Die Bestimmung des Wirkungsindex im Stomatitis-Vesikularis-Test (Babymausbelastung mit VSV-Virus) ergab für die Chargen 044T und 048 einen Index von 60 bzw. 71.

Das Lyophilisat sollte bis zur Verwendung bei 4°C gelagert, unmittelbar vor Anwendung in 2 ml aqua p.inj. gelöst und alsbald verbraucht werden.

3.1.2 Versuchspraxen und Versuchstiere

Das Tiermaterial der Feldversuche, die zum Ziel hatten, Erfahrungen mit dem Paramunitätsinducer PIND-ORF bei Hund und Katze zu sammeln, rekrutierte sich im wesentlichen aus dem Patientengut 28 bayrischer Tierarztpraxen.

Bei den ausgewählten Praxen handelte es sich um alt eingessene Tierärzte, die zum einen schon Erfahrungen mit den

Paramunitätsinducern aus Pockenviren besaßen und zum anderen über das Tierärzteverzeichnis nach dem Kriterium "Tierarzt für Kleintiere" gewonnen worden waren.

Die Versuchspraxen setzten sich folgendermaßen zusammen :

22 Kleintierpraxen, davon 9 mit der Zusatzbezeichnung
 Fachtierarzt für Kleintiere
 4 Tierärztliche Kliniken
 1 Tierklinik
 sowie

6 Gemischtpraxen.

Die Vorstellung und Behandlung der Patienten erfolgte größtenteils in der Sprechstunde, wobei über die betreuenden Tierärzte auch Patientenmaterial von 3 Tierheimen, 2 Zoonhandlungen und mehreren Züchtern gewonnen werden konnte. Der Zeitraum der Feldversuche erstreckte sich vom November '87 bis zum Februar 1989.

3.1.3 Angaben zur Durchführung der Paramunisierung

3.1.3.1 Allgemeine Indikationen für die Hunde- und Katzenpraxis

Als Vorlage für die Anwendungsmöglichkeit von PIND-ORF in der Kleintierpraxis dienten die mit dem viralen Paramunitätsinducer PIND-AVI durchgeführten Versuche und die daraus gewonnenen Erfahrungen (2, 28, 29, 40, 44-47).

Mit den herkömmlichen Methoden der Chemotherapie und Immunoprophylaxe lassen sich viele, durch den Panoramawechsel in der Infektiologie bzw. immer wichtiger werdende Infektionskrankheiten nur teilweise bekämpfen. Der Einsatz von Paramunitätsinducern, mit ihren Eigenschaften der Stimulation der unspezifischen körpereigenen Abwehr ist hier indiziert und konzentriert sich auf folgende Problemgruppen:

1. Prophylaxe bzw. Therapie von infektiösen Faktorenkrankheiten einschließlich Mischinfektion;

2. Therapie chronischer Infektionskrankheiten und hartnäckig rezidivierender Infektionen;
3. Therapie von Viruskrankheiten (z.B. Herpeskrankheiten);
4. Kurzfristige Prophylaxe bei akuter Infektionsgefährdung;
5. Prophylaxe bei Neugeborenen;
6. Prophylaxe und Therapie streßbedingter Abwehrschwächen (z.B. Immunsuppression und ihre Folgen);
7. Verhütung von homologen und heterologen Impfprovokationen.

3.1.3.2 Spezielle Indikationen für die Hunde- und Katzenpraxis

Empfohlen wurde für die prophylaktische Paramunisierung in der Hunde- und Katzenpraxis die Prophylaxe vor Streß und Infektionsgefährdung wie sie z.B. vor Ausstellungen, Transporten, Deckbetrieb, Training, Milieuwechsel und Einstallung in Tierklinik, -heim oder -handlung vorkommen. Bewährt hat sich auch die Anwendung bei gesunden Tieren in Beständen, in denen bereits klinisch manifeste Virusinfektionen, z.B. Zwingerhusten, Rhinitis, Parvovirose und Staupe, aufgetreten waren. In der Katzenszucht ergeben sich hieraus Indikationen für den Katzenschnupfenkomplex, die Panleukopenie, die Leukose und andere infektiöse Todesursachen. Eine wichtige Indikation ist die Neugeborenenprophylaxe bei infektiösem Welpensterben und allgemein zur Überbrückung der postpartalen schutzlosen Zeit (3.-8.Woche) bei Welpen.

Über die therapeutische Paramunisierung in der Hundepraxis liegen wenig Erfahrungen vor. Ergebnisse bei anderen Tierarten sprechen dafür, daß der Inducer therapeutisch bevorzugt bei Virusinfektionen und in all den Fällen angewandt werden sollte, in welchen das Tier aufgrund einer Suppression der körpereigenen Abwehr einer Infektion nicht

ausreichend Widerstand leisten oder bestehende Infektionen nicht vollständig eliminieren kann, spezifische Bekämpfungsverfahren versagen oder nicht zur Verfügung stehen. Indikationen für den Hund sind Erkrankungen viralen Ursprungs, z.B. Zwingerhusten, Rhinitis, Parvovirose, Staupe, Hepatitis contagiosa canis und Enteritis. Daneben bietet sich eine Behandlung von Demodikose, Ekzem, Dermatitis und Otitis sowie von Puerperalinfektionen und Tumoren (auch postoperativ) an. Zusätzliche Indikationen stellen ferner alle immunsuppressiven Zustände bzw. solche die zu einer Leukopenie und Leukozytose führen, dar.

Erfolge in der Therapie mit PIND-ORF waren für die Katze bei der Bekämpfung des Katzenschnupfenkomplexes, bei Gingivitis und Stomatitis nachgewiesen worden. Eine Behandlung von viralen Infektionskrankheiten mit dem Inducer wird für Panleukopenie, Leukose, feline infektiöse Peritonitis, Enteritis und andere Erkrankungen z.B. Tumor, Ekzem, Konjunktivitis und Dermatitis empfohlen.

3.1.3.3 Dosierung und Applikationsmodus

Die Dosierungsempfehlung für erwachsene Tiere betrug 1 ml, Jungtiere und kleine Rassen erhielten 0,5 ml verabreicht. Als Applikationsform bewährte sich die subkutane bzw. intramuskuläre Injektion am besten, bei bestimmten Erkrankungen kann auch eine intranasale oder orale Anwendung zu Erfolgen führen. Dabei muß beachtet werden, daß ein guter, möglichst lang anhaltender Resorptionskontakt gegeben sein sollte und das Präparat häufiger verabreicht werden muß, um die Wirkung einer parenteralen Applikation zu erreichen.

Prophylaktische Paramunisierung

Im Allgemeinen wurde als Zeitpunkt für die Applikation die Gabe des Inducers

- 2 bis 4 Tage vor der zu erwartenden Belastung,
- nach Eintreffen von Neuzugängen in einem Bestand oder
- sofort nach Geburt der Welpen und 24 Stunden post partum und

- 24-48 Stunden vor und gleichzeitig mit einer Schutzimpfung, empfohlen.

Behandlungsmodus

Allgemein ist für Hund und Katze eine zweimalige, subkutane oder intramuskuläre Injektion von 0,5-1,0 ml im Abstand von 24 bis 48 Stunden zu verabreichen.

Im Speziellen bewährte sich beim infektiösen Welpensterben die Behandlung der trächtigen Tiere 1 bis 2 mal im Abstand von 24 Stunden, in der Woche vor dem errechneten Wurftermin. Den neugeborenen Welpen wird die erste Injektion PINDORF möglichst unmittelbar nach der Geburt und die zweite innerhalb der nächsten 24 Stunden gegeben. Zur Vermeidung von Deckinfektionen bekommt die Hündin und der Rüde im Abstand von 12 bis 24 Stunden 2 Injektionen beginnend am Tag vor dem Deckbetrieb.

Bei Zwingerhusten erhalten die Welpen von der 3. bis 8. Woche je ein Mal Inducer zur Überbrückung der schutzlosen Zeit injiziert. Ab der 8. Woche kann dann eine Grundimmunsierung erfolgen.

Therapeutische Paramunisierung

Für den Zeitpunkt der Applikation wurde folgende Empfehlung gegeben :

Es sollte so früh wie möglich nach dem ersten Auftreten von klinischen Symptomen behandelt werden, um das Infektionsgeschehen möglichst noch vor einer Organmanifestation abfangen zu können.

Bei länger bestehenden Prozessen (z.B. Dermatitis, chronisch-respiratorische Erkrankungen u.ä.) ist sofort bzw. simultan mit einem konventionellen Behandlungszyklus zu therapieren.

Behandlungsmodus

Allgemein ist für die therapeutische Anwendung, je nach Schweregrad, eine zwei- bis dreimalige Verabreichung von je 0,5-1,0 ml im Abstand von 24 bis 48 Stunden angezeigt.

Bei akuten Erkrankungen erhalten die Tiere ein- bis zweimal täglich über 3 - 5 Tage je 0,5 bis 1,0 ml PIND-ORF.

Eine strikte Beobachtung der Rekonvaleszenten erscheint angebracht, um bei wiederaufflammender Erkrankung erneut und so schnell wie möglich zu paramunisieren.

Für chronische bzw. rezidivierende Infektionen sind nach der Initialbehandlung in der Regel Auffrischungsparamunisierungen im Abstand von 3 - 5 Wochen in der prophylaktischen Dosierung über einen längeren Zeitraum nötig.

Bei bakteriellen Infektionen wurde empfohlen, in Verbindung mit Chemotherapie oder Antibiose, gleichzeitig zwei bis drei Injektionen im Abstand von 12 bis 24 Stunden zu verabreichen.

Anmerkung : Bei gleichzeitiger Anwendung von Impfung bzw. Chemotherapie und Inducer sollte die Applikation an getrennten Injektionsstellen vorgenommen werden.

Für die Protokollierung von Katzenschnupfen, Stomatitis/-Gingivitis (Katze) und der Bekämpfung der infektiösen Welpensterblichkeit wurden zusätzlich besondere Erhebungsbögen erstellt, die die besondere Problematik dieser Erkrankungen berücksichtigten.

Diese Angaben wurden durch persönliche Befragung der Tierärzte zum Abschluß der Versuche ergänzt.

Auswertung

Die aus den Praxen erfaßten Erkrankungen wurden mit Hilfe von EDV nach folgenden Gesichtspunkten geordnet :

1. Nach Tierart,
2. Nach Diagnosen,
3. Nach der tierärztlichen Bewertung in Verbindung mit dem klinischen Bild.

Durch die Zusammenfassung gleicher Diagnosen anhand der Bewertungen konnte die Übersichtlichkeit hergestellt und eine bessere Vergleichsmöglichkeit erreicht werden. Die Diagnosen ließen sich in den meisten Fällen anhand eines eindeutigen klinischen Bildes stellen. Nur vereinzelt waren weitergehende Untersuchungen oder Sektionen zur Sicherung einer Diagnose notwendig.

Bei einzelnen Krankheiten wurde der Wert der Beurteilung wegen der geringen Zahl der Patienten eingeschränkt.

Zur Auswertung kamen deshalb nur Symptomkomplexe mit einer Mindestanzahl von 20 Fällen. Um bestimmte Erkrankungen mit geringerer Fallzahl dennoch einzubeziehen, wurden sie unter "Sonstige Krankheiten" in den Tabellen aufgeführt.

Bei größeren Tierzahlen pro Diagnose wurde die Bewertung auch in Prozenten (zur Gesamtzahl), bei wenigen Fällen in Anzahl zur Gesamtzahl, ausgedrückt.

Als Therapieerfolge wurden die Aussagen "sehr gut - gut" und "zufriedenstellend" bewertet. Eine "leichte Besserung"

war weder als positiv noch als negativ in die Auswertung miteinbezogen worden. Die Bewertung "gleichbleibend" bzw. "verschlechtert" (unwirksam) stand als Negativum dagegen.

Als Bewertungsmaßstab für die Dosierung dienten die vorgegebenen Empfehlungen (s.Kap.3.1.3.3), dabei wurden die von den Tierärzten verabreichten Dosierungen nach erfolgter Therapie in Abhängigkeit von der Behandlungsdauer und der Angabe zur Schwere des klinischen Bildes, bewertet.

Als Unterdosierung galten :

- absolut zu geringe Menge,
- zu geringe Menge in Abhängigkeit von der Behandlungsdauer,
- zu geringe Menge in Abhängigkeit von der klinischen Symptomatik.

Unter "zusätzlichen Diagnosen" wurden in den Tabellen nur diejenigen Krankheiten (Symptome) aufgenommen, die nicht mit den Symptomen der Hauptkrankheit in Verbindung standen. Als Leitfaden für die Differenzierung diente "Kleintierkrankheiten, Band I" von W.KRAFT (22) und "Klinik der Hundekrankheiten" von H.J.CHRISTOPH (13).

3.2 ERGEBNISSE

3.2.1 Anwendung von PIND-ORF bei der Katze

3.2.1.1 Therapie von Krankheiten

Rhinitis (Katzenschnupfenkomplex)

Dem Katzenschnupfenkomplex wurden alle Fälle zugeordnet, bei denen typische Symptome an Nase, Auge und Mundhöhle aufgetreten waren.

Bei 184 Tieren, das sind 52,6 % aller bei Katzen ausgewerteten Fälle, wurde Katzenschnupfen als Diagnose gestellt.

Die Katzen erkrankten im Alter von 3 Wochen bis zu 18 Jahren. Das Durchschnittsalter betrug 2,5 Jahre.

Wie aus Tabelle 22 ersichtlich, lagen für die Beurteilung des klinischen Bildes in 56 Fällen keine Angaben vor, bei 44 Patienten wurde die Erkrankung als leicht, bei 55 als mittelschwer und bei 33 als schwer eingestuft. Insgesamt 7 Tiere zeigten eine chronische Verlaufsform. Von den schweren Fällen wurde ein Tier euthanasiert, eine 18-jährige Katze verstarb.

In 14 Fällen wurde neben dem reinen Katzenschnupfen zusätzlich eine Enteritis diagnostiziert. Es handelte sich dabei um Tiere die alle aus dem gleichen Tierheim mit einem Enteritis-Hospitalismus stammten.

153 (83,1 %) Patienten bekamen eine zusätzliche Medikation, wovon 149 Tiere (81,0 %) mit Antibiotika, 12 (6,5 %) mit Cortison und 33 (17,9%) mit sonstigen Präparaten wie Sekretolytika, Vitaminen, Inhalationen etc. therapiert wurden.

Bei 31 Tieren (16,8 %) kam allein PIND-ORF zum Einsatz.

Die Behandlungsdauer erstreckte sich in Abhängigkeit von der Schwere des Falles auf 1 - 14 Tage, der Durchschnitt lag bei 4,3 Tagen.

Im Vergleich zu den vorgegebenen Empfehlungen (s.Kap. 3.1.3.3) war in insgesamt 30 Fällen (16,3 %) unterdosiert worden.

Die Bewertung der Wirksamkeit ergab folgende Verteilung :

Gruppe 1	"sehr gut - gut"	64 Fälle	(34,8 %)
Gruppe 2	"zufriedenstellend"	66 Fälle	(35,9 %)
Gruppe 3	"leichte Besserung"	32 Fälle	(17,4 %)
Gruppe 4	"gleichbleibend"	17 Fälle	(9,2 %)
Gruppe 5	"unwirksam"	5 Fälle	(2,7 %)

Interpretation und Gegenüberstellung dieser Daten :

Therapieerfolg (Gruppe 1+2) : Die erfolgreich therapierten Fälle umfaßten somit 130 Tiere (70,7 %) des Patientengutes.

Bezüglich Krankheitsverlauf interessierte der Zusammenhang zwischen Therapieerfolg und der Schwere der klinischen Symptomatik. Immerhin 9 Tiere (15,8 %) der mit "sehr gut - gut" im Erfolg befundenen Patienten und 10 (19,2 %) in der als "zufriedenstellend" bewerteten Gruppe zeigten schwere klinische Symptome. Gruppe 3, "leichte Besserung" des klinischen Verlaufes wurde weder als positiv noch als negativ in die Bewertung miteinbezogen. Insgesamt waren somit 19 (14,6 %) aller "positiv" bewerteten Fälle Tiere mit schwerer klinischer Symptomatik. Demgegenüber standen in diesen "positiven" Gruppen 51 Katzen (39,2 %) mit mittelschwerem und 39 (30,0 %) mit leichtem Krankheitsbild (12 von 130 Katzen o.Angabe).

In den Gruppen mit negativer Erfolgsbewertung - (Gruppe 4) "gleichbleibend", (Gruppe 5) "unwirksam" - von insgesamt 22 Katzen (davon 12 mit Angabe des Schweregrades) zeigten 10 Tiere schwere klinische Symptomatik, 2 mittelschwere und kein Tier einen leichten Verlauf.

Der Einfluß einer Zusatzmedikation auf den Therapieerfolg wurde ebenfalls untersucht. Ohne Zusatzbehandlung waren 31 (16,8 %) Fälle. Diese Tiere verteilten sich nur auf die Gruppen mit positiven Therapieergebnis und auf Gruppe 3: Auf Gruppe 1 "sehr gut - gut" entfielen 14 Patienten (7,6 %) und auf Gruppe 2 "zufriedenstellend" 11 (5,9 %). (Gruppe 3 "leichte Besserung" 6 (3,3 %)).

Setzt man den Schweregrad der klinischen Erscheinungen in Bezug zur alleinigen Paramunisierung ergibt sich folgendes Bild : Von insgesamt 46 Fällen ohne Angabe des Schweregrades wurden 11, bei den Katzen mit leichter Symptomatik 10, in der Gruppe des mittelschweren klinischen Bildes 8 von 53 und bei den schweren Fällen 2 von 19 Tieren nur mit PIND-ORF therapiert.

Von Interesse ist auch der Zusammenhang zwischen Dosierung und Therapieerfolg. In 152 Fällen (82,6 %) hielten sich die Tierärzte an die vorgegebenen Empfehlungen, in 30 Fällen (16,3 %) lag eine Unterdosierung vor.

Das Therapieergebnis beinhaltet folgende Kombinationen :

	Gesamtzahl	Unterdosierung
Gruppe 1 "sehr gut - gut"	64 Fälle	15
Gruppe 2 "zufriedenstellend"	66 Fälle	3
Gruppe 3 "leichte Besserung"	32 Fälle	6
Gruppe 4 "gleichbleibend"	17 Fälle	2
Gruppe 5 "unwirksam"	5 Fälle	4

Betrachtet man abschließend das Therapieergebnis an einzeln gehaltenen Tieren im Vergleich zu Tieren aus Tierheimen und Zoohandlungen, so fällt folgendes auf : (vgl. Abb. 1)

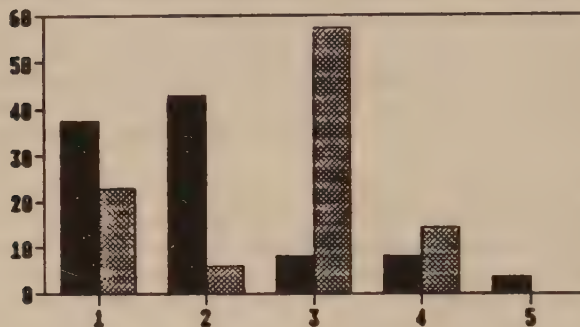
Von den 35 zum Teil kombiniert behandelten Katzen aus Tierheimen und Zoohandlungen wurde bei 8 Katzen ein "sehr gut - gutes", bei 2 Tieren ein "zufriedenstellendes" Ergebnis, bei 20 eine "leichte Besserung" und bei 5 Katzen ein "gleichbleibender" Verlauf verzeichnet.

Im Vergleich dazu erreichten 56 der 149 Einzelpatienten "sehr gut - gut", 64 "zufriedenstellend". 12 der 149 zeigten eine "leichte Besserung" und 12 eine gleichbleibende klinische Symptomatik. Bei 5 Patienten verschlechterte sich der Verlauf.

Abbildung 1 :

Vergleich des Therapieerfolges von PIND-ORF bei Rhinitis von Praxispatienten und Patienten aus Tierheimen und Zoonhandlungen gegliedert nach den fünf Bewertungsgruppen

Anteil aus der
Versuchsgruppe
in %



B e w e r t u n g s g r u p p e n



n = 149, Praxispatienten



n = 35, Patienten aus Tierheimen und Zoonhandlungen

Erklärung zu den Bewertungsgruppen 1 - 5 :

Gruppe 1	"sehr gut - gut"
Gruppe 2	"zufriedenstellend"
Gruppe 3	"leichte Besserung"
Gruppe 4	"gleichbleibend"
Gruppe 5	"unwirksam"

Erkrankungen der Mundhöhle

Unter diesem Oberbegriff sind Erkrankungsformen wie Stomatitis, Gingivitis, Tonsillitis, Glossitis und Pharyngitis, zusammengefaßt.

Bei 55 Tieren, das sind 15,7 % aller ausgewerteten Tiere, wurden Erkrankungen der Mundhöhle festgestellt. Die Patienten teilten sich wie folgt auf :

46 Fälle mit Gingivitis (davon 16 in Kombination mit Stomatitis), 8 Fälle mit Stomatitis und ein Fall von Tonsillitis.

Veränderungen in der Mundhöhle, die im Zusammenhang mit anderen Erkrankungen (wie z.B. Katzenschnupfen) standen, wurden nur einmal als Symptom der jeweiligen Hauptkrankheit gewertet bzw. tauchen unter der Rubrik "zusätzliche Diagnosen" bei der jeweiligen Haupterkrankung (-Diagnose) auf.

Die Katzen erkrankten im Alter von 4 Wochen bis zu 20 Jahren, das Durchschnittsalter lag bei 7,4 Jahren.

Für die Beurteilung des klinischen Bildes lagen in 24 Fällen keine Angaben vor. Bei 2 Patienten wurde die Erkrankung als leicht, bei 15 als mittelschwer und bei 11 als schwer eingestuft. Davon wiesen 11 Tiere bereits bei Therapiebeginn einen chronisch rezidivierenden Verlauf auf. Von den schweren Fällen wurden 2 Tiere euthanasiert und ein Tier verstarb. In 2 Fällen wurde zusätzlich "Enteritis" diagnostiziert (s.Tab.23).

51 Patienten (92,7 %) bekamen eine zusätzliche Medikation, wovon 47 Tiere (85,5 %) mit Antibiotika, 4 (7,3 %) mit Cortison und 8 (14,5 %) mit sonstigen Präparaten therapiert wurden. Bei 4 Tieren (7,3 %) wurde nur der Inducer angewendet.

Die Behandlungsdauer erstreckte sich je nach Fall auf 1 - 21, im Gesamtdurchschnitt auf 5,5 Tage.

Die Auswertung der Dosierung im Vergleich zu den vorgegebenen Empfehlungen ergab in 10 Fällen (18,2 %) eine Unterdosierung. Nach Beendigung der Anwendung von PIND-ORF kam es in 13 Fällen zu Rezidiven. Von den 9 bereits mit Rezidiv

vorgestellten Katzen kamen alle bis auf ein Tier erneut zur Behandlung.

Die Bewertung der Wirksamkeit zeigte folgende Verteilung :

Gruppe 1	"sehr gut - gut"	15 Fälle	(27,3 %)
Gruppe 2	"zufriedenstellend"	18 Fälle	(32,7 %)
Gruppe 3	"leichte Besserung"	11 Fälle	(20,0 %)
Gruppe 4	"gleichbleibend"	9 Fälle	(16,4 %)
Gruppe 5	"unwirksam"	2 Fälle	(3,6 %)

Interpretation und Gegenüberstellung der Daten :

Therapieerfolg (Gruppe 1+2): Erfolgreich therapiert wurden somit 33 Tiere (60,0 %) des Patientengutes.

In Bezug auf den Krankheitsverlauf wurde untersucht, ob der Therapieerfolg mit der Schwere der klinischen Erscheinung im Zusammenhang stand. 4 Tiere von 15 mit "sehr gut - gut" bewerteten Patienten und 2 von 18 in der als "zufriedenstellend" bewerteten Gruppe zeigten schwere klinische Symptome. Insgesamt waren also 6 von 33 aller positiv bewerteten Fälle Tiere mit schwerer klinischer Symptomatik. Demgegenüber standen in diesen Gruppen 12 Patienten von 33 mit mittelschwerem und 2 mit leichtem klinischen Krankheitsbild (13 von 33 o.Angabe).

In den Gruppen mit negativer Bewertung - (Gruppe 4) "gleichbleibend", (Gruppe 5) "unwirksam" - zeigten von insgesamt 11 Katzen (davon 9 mit Angabe des Schweregrades) 4 Tiere schwere klinische Symptomatik, 4 mittlere und ein Tier leichten Verlauf.

Auch der Einfluß der Zusatzmedikation auf den Therapieerfolg wurde ermittelt. Ohne jegliche Zusatzbehandlung blieben 4 von 55 Fällen. Diese Tiere verteilten sich nur auf die Gruppen mit positivem und indifferentem Therapieergebnis : auf Gruppe 1 "sehr gut - gut" entfiel ein Patient von 15 und auf Gruppe 2 "zufriedenstellend" 2 von 18. (Gruppe 3 "leichte Besserung" ein Tier von 11).

Bezüglich des Schweregrades der klinischen Erscheinungen in Verbindung mit der alleinigen Paramunisierung ergibt sich folgendes Bild : Von insgesamt 24 Fällen ohne Angabe des

Schweregrades wurde einer, bei den Katzen mit leichter klinischer Symptomatik ebenfalls einer, in der Gruppe des mittelschweren klinischen Bildes 2 von 17 und bei den schweren Fällen keiner nur mit PIND-ORF therapiert.

In 45 von 55 der Fälle hielten sich die Tierärzte an die vorgegebenen Empfehlungen, in 10 Fällen von 55 lag eine Unterdosierung vor.

Im Hinblick auf das Therapieergebnis gesehen resultieren folgende Kombinationen :

	Gesamtzahl	Unterdosierung
Gruppe 1 "sehr gut - gut"	15 Fälle	-
Gruppe 2 "zufriedenstellend"	18 Fälle	-
Gruppe 3 "leichte Besserung"	11 Fälle	7
Gruppe 4 "gleichbleibend"	9 Fälle	2
Gruppe 5 "unwirksam"	2 Fälle	1

Betrachtet man abschließend das Therapieergebnis von Einzeltieren im Vergleich mit Tieren aus Tierheimen und Zoohandlungen, so fällt folgendes auf :

15 Tiere aus Einzelhaltung erreichten das Ergebnis "sehr gut - gut" und 18 Tiere "zufriedenstellend". Bei 7 Katzen besserte sich der Verlauf "leicht", bei weiteren 7 von 49 verlief die Erkrankung nach der Therapie "gleichbleibend". Keine Wirkung zeigte die Behandlung bei 2 von 49 Patienten. Bei 6 von 55 behandelten Katzen aus Tierheimen und Zoohandlungen wurde für 4 Katzen eine "leichte Besserung" und für 2 Katzen ein "gleichbleibender" Verlauf notiert.

Leukose

Bei 34 Tieren, das sind 9,7 % aller ausgewerteten Fälle, wurde Leukose als Diagnose gestellt. Die Katzen waren im Alter von einem bis zu 13 Jahren, die Berechnung des Durchschnittsalter ergab 5,7 Jahre.

In 27 Fällen sicherte ein Leukosetest die klinische Symptomatik ab. Anhand der Erhebungen war eine Aufteilung der Tiere in die verschiedenen Formen der Leukose nicht möglich.

In 19 Fällen lagen für die Beurteilung des klinischen Bildes keine Angaben vor, bei keinem Patienten wurde die Erkrankung als leicht, bei 6 als mittel und bei 9 als schwer eingestuft (s.Tab.24).

Von den Patienten ohne Angabe des klinischen Bildes wurde eine und von den schweren Fällen 3 Katzen euthanasiert. Bei den mit mittelschweren klinischen Symptomen vorgestellten Tieren mußte eine Katze getötet werden, eine weitere verstarb.

In 23 Fällen wurden mehr als eine Krankheit diagnostiziert, wobei der hohe Anteil von Erkrankungen der Mundhöhle (15 Patienten, davon 10 mal Gingivitis/Stomatitis, 4 mal Gingivitis und einmal Stomatitis) besonders auffällt.

26 von 34 Patienten bekamen eine zusätzliche Medikation, wovon 26 Tiere mit Antibiotika, 2 zusätzlich mit Cortison und 4 Tiere mit sonstigen Präparaten therapiert wurden. Bei 8 Tieren kam allein PIND-ORF zum Einsatz.

Die Behandlungsdauer erstreckte sich je nach Fall auf 1 bis 28 Tage, ihr Durchschnitt lag bei 7,4 Tagen.

Im Vergleich zu den vorgegebenen Empfehlungen (s.Kap. 3.1.3.3) war in 9 von 34 Fällen unterdosiert worden.

Die Bewertung der Wirksamkeit bei den 34 behandelten Katzen zeigte folgende Verteilung :

Gruppe 1	"sehr gut - gut"	3 Fälle
Gruppe 2	"zufriedenstellend"	12 Fälle
Gruppe 3	"leichte Besserung"	8 Fälle
Gruppe 4	"gleichbleibend"	6 Fälle
Gruppe 5	"unwirksam"	5 Fälle

Interpretation und Gegenüberstellung der Daten :

Therapieerfolg (Gruppe 1+2): Die erfolgreich therapierten Fälle belaufen sich auf 15 von 34 Tieren des Patientengutes.

Als Erfolg wurde bei dieser Erkrankung in den meisten Angaben die Besserung der klinischen Symptomatik und in vielen Fällen die des Allgemeinbefindens, bewertet. Bei 3 Leukose-positiven Tieren fielen nach PIND-ORF Therapie erneute Tests negativ aus.

In Bezug auf den Krankheitsverlauf wurde untersucht, ob der Therapieerfolg mit der Schwere des klinischen Bildes in Zusammenhang stand. In den positiv bewerteten Gruppen 1 + 2 zeigten 3 Tiere eine schwere und 3 eine mittelschwere klinische Symptomatik. Leichte Fälle waren in diesen Gruppen nicht enthalten.

In den Gruppen 4 und 5 mit negativer Bewertung, insgesamt 11 Katzen, (davon 8 mit Angabe des Schweregrades) waren 6 Tiere schwer und 2 mittelschwer erkrankt. 7 der 34 Fälle blieben ohne Zusatzbehandlung. Diese Tiere verteilten sich auf die Gruppen mit positivem und negativem Therapieergebnis : auf Gruppe 1 entfielen 2 von 3, Gruppe 2 zwei von 12, Gruppe 3 ein Tier von 8, Gruppe 4 ein Tier von 6 und Gruppe 5 ein Tier von 5.

Betrachtet man nun den Schweregrad der klinischen Symptomatik in Bezug zur alleinigen Paramunisierung ergibt sich folgendes Bild : Von insgesamt 19 Fällen ohne Angabe des Schweregrades wurden 6 Katzen und bei den Tieren mit schwerem klinischen Bild eines von 9 Tieren nur mit PIND-ORF therapiert.

Die Tierärzte hielten sich in 25 von 34 Fällen an die vorgegebenen Dosierungsempfehlungen, in 9 Fällen lag eine Unterdosierung vor.

Im Therapieergebnis gesehen ergaben sich folgende Kombinationen :

	Gesamtzahl	Unterdosierung
Gruppe 1 "sehr gut - gut"	3 Fälle	-
Gruppe 2 "zufriedenstellend"	12 Fälle	-
Gruppe 3 "leichte Besserung"	8 Fälle	4
Gruppe 4 "gleichbleibend"	6 Fälle	3
Gruppe 5 "unwirksam"	5 Fälle	2

Tiere aus Tierheimen und Zoohandlungen wurden nicht vorgestellt.

Panleukopenie

Bei 28 Tieren, das sind 8,0 % aller ausgewerteten Tiere, wurde Panleukopenie als Diagnose gestellt.

Die Katzen erkrankten im Alter von 3 Wochen bis zu 2 Jahren, das Durchschnittsalter waren 5,4 Monate.

Wie aus Tabelle 25 ersichtlich, lagen für die Beurteilung des klinischen Bildes in 10 Fällen keine Angaben vor, bei 2 Patienten wurde die Erkrankung als leicht, bei 8 als mittelschwer und bei weiteren 8 als schwer eingestuft. Von den Fällen ohne Angabe wurden 2 Tiere euthanasiert und eine Katze verstarb.

In 17 Fällen wurde mehr als eine Diagnose gestellt, wobei der hohe Anteil von 15 Rhinitiden ins Auge fällt. Dies ist darauf zurückzuführen, daß allein 8 dieser Erkrankungsfälle aus demselben Tierheim mit Rhinitis-Problemen stammten.

Alle 28 Patienten bekamen eine zusätzliche Medikation, alle mit Antibiotika und 14 zudem mit sonstigen Präparaten. Der Inducer kam nur in Kombination mit Antibiotika (12 mal) oder mit sonstigen Präparaten (14 mal) zum Einsatz.

Die Behandlungsdauer erstreckte sich je nach Fall auf 2 - 15, im Gesamtdurchschnitt auf 4,2 Tage.

Die Auswertung der Dosierung im Vergleich zu den vorgegebenen Empfehlungen ergab in 6 Fällen von 28 eine Unterdosierung.

Die Bewertung der Wirksamkeit von diesen 28 Fällen teilte sich wie folgt auf :

Gruppe 1	"sehr gut - gut"	8 Fälle
Gruppe 2	"zufriedenstellend"	6 Fälle
Gruppe 3	"leichte Besserung"	3 Fälle
Gruppe 4	"gleichbleibend"	9 Fälle
Gruppe 5	"unwirksam"	2 Fälle

Interpretation und Gegenüberstellung der Daten :

Therapieerfolg (Gruppe 1+2): Die Therapie war bei 14 von 28 Tieren des Patientengutes erfolgreich.

Im Bezug auf den Krankheitsverlauf wurde untersucht, ob der Therapieerfolg mit der Schwere der klinischen Symptomatik in Zusammenhang stand. 4 Tiere von 8 der mit "sehr gut - gut" bewerteten Patienten zeigten mittelschwere Erkrankungen. In der als "zufriedenstellend" bewerteten Gruppe waren es 2 von 4 Tieren mit schweren und 2 mit mittelschweren klinischen Erscheinungen (2 Fälle ohne Angabe).

In den Gruppen mit negativer Bewertung - Gruppe 4 "gleichbleibend", Gruppe 5 "unwirksam" - zeigten von insgesamt 11 Katzen (davon 8 mit Angabe des Schweregrades) 6 Tiere eine schwere und 2 eine mittelschwere klinische Symptomatik.

Die Vergleiche der Zusatzmedikation und des Schweregrades mit der alleinigen Paramunisierung entfallen aufgrund der zu geringen Fallzahlen.

In 22 von 28 der Fälle hielten sich die Tierärzte an die vorgegebenen Dosierungsempfehlungen, in 6 Fällen von 28 lag eine Unterdosierung vor.

Im Hinblick auf das Therapieergebnis gesehen zeigten sich folgende Kombinationen :

	Gesamtzahl	Unterdosierung
Gruppe 1 "sehr gut - gut"	8 Fälle	-
Gruppe 2 "zufriedenstellend"	6 Fälle	-
Gruppe 3 "leichte Besserung"	3 Fälle	.3
Gruppe 4 "gleichbleibend"	9 Fälle	1
Gruppe 5 "unwirksam"	2 Fälle	2

Betrachtet man abschließend das Therapieergebnis von Einzeltieren im Vergleich mit Tieren aus Tierheimen und Zoohandlungen, so fällt auf, daß 28 Einzelpatienten ein "sehr gutes - gutes" und 6 Tiere ein "zufriedenstellendes" Ergebnis erreichten. Eine "leichte Besserung" zeigte sich bei 3 Katzen, ein Tier hatte einen "gleichbleibenden" Verlauf und in 2 Fällen war die Therapie wirkungslos. Für die 8 behandelten Katzen aus Tierheimen wurde ein "gleichbleibendes" klinisches Bild registriert.

"Sonstige" Krankheiten

In diesem Kapitel sind alle Katzenpatienten zusammengefaßt, deren Zahl pro Krankheitsbild gering oder deren Krankheit nicht eindeutig zu diagnostizieren war. Die kurzgefaßten Ergebnisse zu den jeweiligen Krankheitsbildern sind durch die geringe Fallzahl nicht aussagekräftig und vermitteln lediglich einen Eindruck (s.Tab.26).

48 Tiere, das sind 13,8 % aller ausgewerteten Fälle, mit 6 verschiedenen Diagnosen wurden nach Krankheit und Anzahl der Fälle gegliedert in :

Enteritis	15 x
Viraler Infekt	13 x
FIP-Verdacht	7 x
Augenerkrankungen	6 x
Tumor (ohne Leukose)	4 x
Ekzem	4 x

Die Ergebnisse von Paramunisierungen dieser verschiedenen Erkrankungen lassen sich wie folgt beschreiben :

Enteritis

Von den insgesamt 15 Fällen, mit Beurteilung des klinischen Bildes, lagen in 7 keine Angaben vor. Bei 5 Patienten wurde die Erkrankung als mittelschwer und bei 3 als schwer bezeichnet. Es traten keine Tierverluste auf und unter zusätzlichen Diagnosen wurden 2 Fälle von Stomatitis und ein Fall von Pankreatitis verzeichnet. 14 von 15 Patienten

wurden mit Antibiotika und 2 zusätzlich mit Cortison behandelt. 6 Tiere erhielten dazu Vitamine, Infusionen oder eine Diät.

PIND-ORF kam in einem Fall zur alleinigen Anwendung.

Die Auswertung der Dosierung im Vergleich zu den vorgegebenen Empfehlungen (s.Kap.3.1.3.3) zeigte in 5 Fällen eine Unterdosierung.

Die Bewertung der Wirksamkeit bei 15 Fällen verteilte sich wie folgt :

Gruppe 1	"sehr gut - gut"	4 Fälle
Gruppe 2	"zufriedenstellend"	5 Fälle
Gruppe 3	"leichte Besserung"	3 Fälle
Gruppe 4	"gleichbleibend"	2 Fälle
Gruppe 5	"unwirksam"	1 Fälle

Interpretation dieser Ergebnisse :

Therapieerfolg (Gruppe 1+2): 9 von 15 Tieren konnten erfolgreich therapiert werden und das trotz des hohen Anteils von 8 Tieren mit mittelschwerer und schwerer Symptomatik.

Viraler Infekt

In 4 von insgesamt 13 Fällen fehlte die Einstufung des klinischen Bildes. Bei 2 Patienten wurde die Erkrankung als mittelschwer und bei 7 als schwer bezeichnet. Tierverluste traten keine auf, ebenso wurden keine zusätzlichen Diagnosen genannt.

12 Patienten erhielten eine Zusatzbehandlung, wovon 11 Tiere mit Antibiotika und 5 zusätzlich mit Cortison therapiert wurden. PIND-ORF kam in einem Fall allein zur Anwendung.

Die Auswertung der Dosierung im Vergleich zu den vorgegebenen Empfehlungen ergab in 2 Fällen eine Unterdosierung.

Die Bewertung der Wirksamkeit bei 13 behandelten Katzen folgende Verteilung :

Gruppe 1	"sehr gut - gut"	6 Fälle
Gruppe 2	"zufriedenstellend"	3 Fälle
Gruppe 3	"leichte Besserung"	2 Fälle
Gruppe 4	"gleichbleibend"	2 Fälle
Gruppe 5	"unwirksam"	0 Fälle

Interpretation dieser Ergebnisse :

Therapieerfolg (Gruppe 1+2): Die erfolgreich therapierten Fälle belaufen sich auf 9 von 13 Tieren, und das trotz des hohen Anteils von Tieren mit mittelschwerem und schwerem Bild (6 von 8).

In diesen Fällen folgten keine weitergehenden Untersuchungen (z.B. Erregernachweis), die die Diagnose differenzier-ten bzw. absicherten.

FIP-Verdacht

Wie aus Tabelle 26 ersichtlich lagen in 5 von insgesamt 7 Fällen keine Angaben über die Schwere der Erkrankung vor. Bei 2 Patienten wurden die Symptome als schwer bezeichnet. Diese 2 Katzen sowie 4 Fälle ohne Angabe des Schweregrades aus Bewertungsgruppe 4 wurden euthanasiert. Ein Tier hatte zusätzlich einen Tumor.

5 Patienten bekamen eine Zusatzbehandlung, wovon 3 Tiere mit Antibiotika, ein Tier mit Cortison und 2 symptomatisch therapiert wurden.

In zwei Fällen wurde nur der Inducer verabreicht.

Im Vergleich zu den vorgegebenen Empfehlungen wurde in einem Fall unterdosiert.

Die Bewertung der Wirksamkeit in 7 Fällen verteilte sich wie folgt :

Gruppe 3	"leichte Besserung"	1 Fall
Gruppe 4	"gleichbleibend"	5 Fälle
Gruppe 5	"unwirksam"	1 Fall

Interpretation dieser Ergebnisse :

Ein Therapieerfolg ist nicht zu erkennen.

Augenerkrankungen

Unter diesen Begriff zählten 3 Fälle von Konjunktivitis, zwei Fälle von Korneaulzera und ein Fall von Iritis.

Von den insgesamt 6 Fällen, mit Einstufung des klinischen Bildes, lag in einem Fall keine Angabe vor. Bei 3 Patienten wurde die Erkrankung als mittelschwer und bei 2 als schwer bezeichnet.

Bei einer Katze bestand zudem eine chronisch-rezidivierende Keratitis.

5 Patienten erhielten eine Zusatzbehandlung, wovon 4 Tiere mit Antibiotika und 2 Tiere in Kombination mit Cortison behandelt wurden. PIND-ORF kam in einem Fall allein zur Anwendung.

Die Auswertung der Dosierung im Vergleich zu den vorgegebenen Empfehlungen ergab in 3 Fällen eine Unterdosierung.

Die Bewertung der Wirksamkeit bei diesen 6 Fällen zeigte folgende Verteilung :

Gruppe 1	"sehr gut - gut"	3 Fälle
Gruppe 2	"zufriedenstellend"	2 Fälle
Gruppe 3	"leichte Besserung"	0 Fälle
Gruppe 4	"gleichbleibend"	1 Fall
Gruppe 5	"unwirksam"	0 Fälle

Interpretation dieser Ergebnisse :

Die Therapie war bei 5 von 6 Tieren, trotz 2 mittelschwerer und 2 schwerer Fälle, des Patientengutes erfolgreich. In 3 Fällen wurde eine sofortige Besserung und in 2 eine spontane Restitutio beschrieben.

Tumor (ohne Leukose)

Bei dieser Erkrankung wurden keine Angaben zum klinischen Bild gemacht. Die Tierärzte diagnostizierten auch keine zusätzlichen Erkrankungen. Einem Patient wurde Antibiotika und 3 Patienten sonstige Präparate zusätzlich verabreicht. PIND-ORF kam in keinem Fall zur alleinigen Anwendung.

Die Auswertung der Dosierung im Vergleich zu den vorgegebenen Empfehlungen (s.Kap.3.1.3.3) ergab in einem Fall eine Unterdosierung.

Die Bewertung der Wirksamkeit von 4 Fällen zeigte folgende Verteilung :

Gruppe 1	"sehr gut - gut"	1 Fall
Gruppe 2	"zufriedenstellend"	3 Fälle

Interpretation dieser Ergebnisse :

Therapieerfolg (Gruppe 1+2): Alle Tiere konnten erfolgreich therapiert werden. Beschrieben wurde der Therapieerfolg in 2 Fällen als "Tumor abgetrocknet" und bei einem Tier als "schnelle Heilung".

Es handelte sich dabei um 2 Mammatumoren, einen Tumor der Oberlippe und einen des Rachens.

E k z e m

Von den insgesamt 4 Fällen, mit Beschreibung des klinischen Bildes, erfolgte in einem Fall keine Angabe , bei 3 Patienten wurde die Erkrankung als mittelschwer bezeichnet. In einem Fall wurde Gingivitis als Zusatzdiagnose gestellt.

3 Patienten erhielten eine Zusatzbehandlung, wovon alle Tiere mit Antibiotika und 2 in Kombination mit Cortison therapiert wurden.

PIND-ORF kam in einem Fall allein zur Anwendung.

Alle Tierärzte beachteten die vorgegebenen Dosierungsempfehlungen.

Die Bewertung der Wirksamkeit in 4 Fällen verteilte sich wie folgt :

Gruppe 1	"sehr gut - gut"	1 Fall
Gruppe 2	"zufriedenstellend"	2 Fälle
Gruppe 3	"leichte Besserung"	0 Fälle
Gruppe 4	"gleichbleibend"	1 Fall
Gruppe 5	"unwirksam"	0 Fälle

Interpretation dieser Ergebnisse :

Therapieerfolg (Gruppe 1+2): 3 von 4 Tieren konnten erfolgreich therapiert werden, darunter waren 2 Tiere mit mittelschwerer Symptomatik und ein Tier mit chronischem Verlauf.

3.2.1.2 Prophylaktische Anwendung in Problembeständen

Die Prophylaxe von Rhinitis in damit belasteten Katzenhaltungen (s.Tab.27) war bei 45 Tieren erfolgreich, bei 3 dieser Tiere wurde zudem die Diagnose Enteritis gestellt. Die Dosierungsempfehlungen hielten die Tierärzte entsprechend den Vorgaben ein.

Von den 45 Katzen stammten 19 aus einem Tierheim, in dem die Tiere nach Aufnahme oder nach dem Auftreten erster Krankheitssymptome den Inducer über 3-4 Tage täglich verabreicht bekamen. Während des prophylaktischen Anwendungszeitraumes kam es bei einem Tier zu leichten Symptomen. Nach Absetzen der Paramunisierung erkrankten 12 der 19 Tiere nach folgenden Zeitabständen : 3 Tiere zeigten erste Symptome zwischen 6-18 Tagen, bei 5 Tieren traten sie nach 1-1,5 Monaten und in 4 Fällen nach 2 Monaten auf.

In einem anderen Versuch konnte in einem Problembestand, der durch Panleukopenie und Rhinitis belastet war, die Zahl der Neuerkrankungen drastisch gesenkt werden. Auch hier traten nach dem Absetzen von PIND-ORF die vorherigen Erkrankungen wieder auf.

Wie aus Tabelle 27 ersichtlich, wurden in einem Tierheim bei einzelnen Tieren heterologe Impfprovokationen

beobachtet. Bei prophylaktischer Gabe von PIND-ORF konnten diese bei 10 Tieren nicht mehr festgestellt werden.

Ein Züchter, der bei seinen Katzen mit ständig auftretenden Infekten nach Ausstellungen und Zukauf belastet war, erreichte durch Applikation des Inducers, einige Tage vor der Belastung bzw. nach Neueinstellung, ein völliges Sistieren erneuter Krankheitsausbrüche.

3.2.1.3 Unschädlichkeit

In Vorversuchen konnte bei PIND-ORF - Applikation an 56 Katzen eine gute Verträglichkeit nachgewiesen werden. Die Auswertung des Applikationsmodus bei diesen Tieren zeigte folgende Verteilung : 3 der Tiere erhielten am ersten Tag eine Applikation, 23 wurde an 3-4 Tagen je eine Injektion verabreicht, weitere 25 Tiere bekamen über 8-14 Tage 5-6 mal PIND-ORF und 5 Tieren wurde der Inducer über 3-4 Wochen 9 mal appliziert.

Die Anwendung von PIND-ORF in den Kleintierpraxen bestätigte die gute Verträglichkeit. Insgesamt bekamen 242 Katzen, meist mehrmalig, parenterale Applikationen von 1 ml (Jungtiere 0,5 ml) PIND-ORF ohne irgendwelche Nebenwirkungen hinsichtlich des Allgemeinbefindens oder lokaler Reaktionen aufzuzeigen. Es sei erwähnt, daß sich bei einer Katze an der Injektionsstelle eine Schwellung zeigte, die aber bei nachfolgenden Verabreichungen nicht mehr zu beobachten war.

3.2.2 Anwendung von PIND-ORF beim Hund

3.2.2.1 Therapie von Krankheiten

Enteritis

Bei 83 Tieren, das sind 57,6 % aller ausgewerteten Fälle, wurde Enteritis als Diagnose gestellt. Die Hunde erkrankten im Alter von 5 Wochen bis zu 10 Jahren, das Durchschnitts-

alter lag bei 1,5 Jahren. Von den 83 an Enteritis erkrankten Tieren stammten 63 aus ein und demselben Tierheim mit Enteritis-Hospitalismus.

In 63 Fällen lagen für die Beurteilung des klinischen Bildes keine Angaben vor, bei 2 Patienten wurde die Erkrankung als leicht, bei 11 als mittelschwer und bei 7 als schwer eingestuft. Bei diesem Symptomenkomplex wurden keine Verluste beobachtet. Sämtliche Hunde erkrankten ausschließlich an Enteritis (s.Tab.28). Viele Fallbeschreibungen ohne Angabe kamen aus dem obengenannten Tierheim, in dem sich die Enteritis oft erst nach der Aufnahme mit unterschiedlichen Verlaufsformen manifestierte.

46 von 83 Patienten bekamen eine zusätzliche Medikation, 37 Tiere wurden mit Antibiotika und 31 mit sonstigen Präparaten wie Buscopan, Stullmisan etc. therapiert.

Bei 37 von 83 Tieren kam PIND-ORF allein zum Einsatz.

Die Behandlungsdauer erstreckte sich je nach Fall über 1 - 30, im Durchschnitt auf 10,8 Tage.

Alle Tierärzte hielten sich an die Dosierungsempfehlungen.

Die Bewertung der Wirksamkeit zeigte folgende Verteilung :

Gruppe 1	"sehr gut - gut"	17 Fälle	(20,5 %)
Gruppe 2	"zufriedenstellend"	28 Fälle	(33,7 %)
Gruppe 3	"leichte Besserung"	30 Fälle	(36,2 %)
Gruppe 4	"gleichbleibend"	8 Fälle	(9,6 %)
Gruppe 5	"unwirksam"	0 Fälle	(0 %)

Interpretation und Gegenüberstellung der Daten :

Therapieerfolg (Gruppe 1+2): Die erfolgreich therapierten Fälle belaufen sich auf 45 Tiere von 83 des Patientengutes.

Bezüglich Relation zwischen Therapieerfolg und Schweregrad der Erkrankung hatten immerhin 5 Tiere von 17 der mit "sehr gut - gut" im Therapieerfolg bewerteten Patienten ein schweres klinisches Bild und in der als "zufriedenstellend" bewerteten Gruppe waren es 2 von 28 Tieren.

Insgesamt wiesen 7 von 45 der positiv bewerteten Fälle eine schwere klinische Symptomatik auf (25 o.Angabe). Demgegen-

über standen in diesen Gruppen 11 von 45 Patienten mit mittelschwerer und 2 Hunde mit leichtem klinischen Bild. Gruppe 3 (30 Tiere) wurde weder als positiv noch als negativ in die Bewertung mit einbezogen. Für die Gruppen mit negativer Bewertung (Gruppe 4+5), insgesamt 8 Hunde, lagen keine Angaben zum Schweregrad vor.

Ohne jegliche Zusatzbehandlung blieben 37 von 83 der Fälle. Diese Tiere verteilten sich auf die Gruppen mit positivem bzw. indifferentem (Gruppe 3) Therapieergebnis : auf Gruppe 1 "sehr gut - gut" entfielen 8 Patienten von 17, auf Gruppe 2 "zufriedenstellend" 23 von 28 und auf Gruppe 3 "leichte Besserung" 6 Tiere von 30.

Allein mit PIND-ORF therapiert wurden 36 von insgesamt 55 Fällen ohne Angabe des Schweregrades und ein Hund mit schweren klinischen Symptomen.

In allen Fällen hielten sich die Tierärzte an die Dosierungsempfehlungen.

Abschließend stellt sich das Therapieergebnis von Einzeltieren im Vergleich mit Tieren aus Tierheimen wie folgt dar : (vgl. Abb. 2)

	Praxispatienten (Einzeltiere)	Tierheim	Gesamtanzahl
Gruppe 1	15	2	17
Gruppe 2	2	26	28
Gruppe 3	-	30	30
Gruppe 4	-	8	8
Gruppe 5	-	-	-

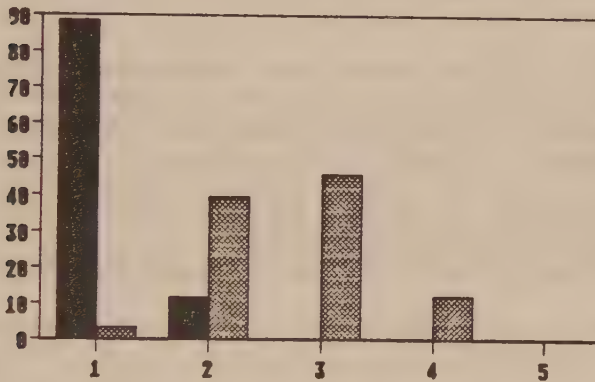
Von den 66 zum Teil kombiniert behandelten Hunden aus Tierheimen wurde bei 2 ein "sehr gut - gutes", bei 26 ein "zufriedenstellendes" Ergebnis, bei 30 eine "leichte Besserung" und bei 4 Hunden ein "gleichbleibender" Verlauf erreicht.

In 15 Fällen der Einzelhaltung hatten die Hunde ein "sehr gut - gutes" und in 2 ein "zufriedenstellendes" Ergebnis.

Abbildung 2 :

Vergleich des Therapieerfolges von PIND-ORF bei Enteritis von Praxispatienten und Patienten aus Tierheimen gegliedert nach den fünf Bewertungsgruppen

Anteil aus der
Versuchsgruppe
in %



Bewertungsgruppen



n = 17, Praxispatienten



n = 66, Patienten aus Tierheimen

Erklärung zu den Bewertungsgruppen 1 - 5 :

- | | |
|----------|---------------------|
| Gruppe 1 | "sehr gut - gut" |
| Gruppe 2 | "zufriedenstellend" |
| Gruppe 3 | "leichte Besserung" |
| Gruppe 4 | "gleichbleibend" |
| Gruppe 5 | "unwirksam" |

Zwingerhusten

Bei 21 Tieren, das sind 14,6 % aller ausgewerteten Tiere, wurde Zwingerhusten als Diagnose gestellt. Die Hunde erkrankten im Alter von 6 Wochen bis zu 4 Jahren, also im Durchschnittsalter von 1,1 Jahren.

Das klinische Bild wurde in einem Fall als leicht, bei 8 als mittel und bei 12 als schwer eingestuft. In keinem Fall traten Tierversluste auf.

Die Tierärzte diagnostizierten keine weiteren Erkrankungen (s.Tab.29).

20 von 21 Patienten bekamen eine zusätzliche Medikation, 19 von 21 mit Antibiotika und 14 mit sonstigen Präparaten wie Bisolvon oder Cortexilar. In einem Fall kam allein PIND-ORF zum Einsatz.

Die Behandlung erstreckte sich je nach Fall auf 2 - 12 Tage, im Durchschnitt auf 7,4 Tage.

Alle Tierärzte hielten sich an die Dosierungsempfehlungen.

Die Bewertung der Wirksamkeit bei diesen 21 Fällen verteilte sich wie folgt :

Gruppe 1	"sehr gut - gut"	0 Fälle
Gruppe 2	"zufriedenstellend"	19 Fälle
Gruppe 3	"leichte Besserung"	0 Fälle
Gruppe 4	"gleichbleibend"	2 Fälle
Gruppe 5	"unwirksam"	0 Fälle

Interpretation und Gegenüberstellung der Daten :

Therapieerfolg (Gruppe 2): Die Therapie war bei 19 von 21 Tieren des Patientengutes erfolgreich.

12 von 19 Tieren der mit "zufriedenstellend" bewerteten Patienten zeigten schwere, 6 Hunde mittelschwere und ein Fall eine leichte klinische Symptomatik.

Beide Tiere der Gruppe 4 ("gleichbleibend") mit negativer Bewertung zeigten schwere klinische Erscheinungen.

Nur ein Hund wurde allein mit PIND-ORF behandelt, Vergleich entfallen deshalb.

In allen Fällen hielten sich die Tierärzte an die Dosierungsempfehlungen.

Hinsichtlich des Therapieergebnisses in Abhängigkeit von der Haltungsform ist anzumerken, daß 14 von 19 Patienten der mit "zufriedenstellend" bewerteten Fälle von Züchtern und 5 Tiere aus einer Zoohandlung stammten. Die beiden unter "gleichbleibend" bewerteten Tiere sind 'Insassen' eines Tierheimes. Die übrigen 5 mit "zufriedenstellendem" Therapieergebnis entlassenen Hunde waren Einzelpatienten.

"Sonstige" Krankheiten

In diesem Kapitel sind alle Hundepatienten zusammengefaßt, deren Zahl pro Krankheitsbild gering oder deren Krankheit nicht eindeutig zu diagnostizieren war. Die kurzgefaßten Ergebnisse zu den jeweiligen Krankheitsbildern sind durch die geringe Fallzahl nicht aussagekräftig und vermitteln lediglich einen Eindruck (s.Tab.30).

40 Tiere, das sind 27,8 % aller ausgewerteten Fälle, mit 6 verschiedenen Diagnosen wurden nach Krankheit und Anzahl der Fälle gegliedert in :

Parvovirose	11 x
Otitis	8 x
Demodikose	6 x
Rhinitis	6 x
Ekzem	5 x
Dermatitis	4 x

Auf diese Krankheiten wird im Einzelnen eingegangen.

Parvovirose

Von den 11 Fällen lagen in 2 keine Angaben zum klinischen Bild vor. Bei 4 Patienten wurde die Erkrankung als mittelschwer und bei 5 als schwer bezeichnet. 2 der 5 schweren Fälle verstarben nach Verschlechterung des Zustandes. Ein

Hund war zusätzlich an Bronchopneumonie erkrankt, ansonsten wurden keine zusätzlichen Diagnosen gestellt.

Alle 11 Patienten bekamen eine Zusatzbehandlung, wovon 7 Tiere mit Antibiotika und 7 in Kombination mit sonstigen Präparaten, wie Infusionen, Adsorbentien etc., therapiert wurden. PIND-ORF kam in keinem Fall zur alleinigen Anwendung.

Im Vergleich zu den vorgegebenen Empfehlungen (s.Kap. 3.1.3.3) erfolgte in einem Fall eine Unterdosierung.

Die Bewertung der Wirksamkeit bei den 11 Fällen zeigte folgende Verteilung :

Gruppe 1	"sehr gut - gut"	6 Fälle
Gruppe 2	"zufriedenstellend"	2 Fälle
Gruppe 3	"leichte Besserung"	0 Fälle
Gruppe 4	"gleichbleibend"	1 Fall
Gruppe 5	"unwirksam"	2 Fälle

Interpretation dieser Ergebnisse :

Therapieerfolg (Gruppe 1+2): Die erfolgreich therapierten Fälle belaufen sich auf 8 von 11 Tieren, und das trotz des hohen Anteils von Tieren mit mittlerer und schwerer Symptomatik (9 von 11).

In 4 Fällen folgten dem klinischen Befund keine weitergehenden Untersuchungen (z.B. Erregernachweis), die die Diagnose absicherten. Diese Fälle müssen somit als Verdachtsdiagnose gewertet werden.

Otitis

Von den insgesamt 8 Fällen erfolgten bei 7 keine Angaben und in einem Fall lag ein schweres klinisches Bild vor. Tierverluste traten keine auf und es wurden auch keine zusätzlichen Diagnosen gestellt.

7 von 8 Patienten bekamen eine Zusatzbehandlung, wovon 5 Tiere mit Antibiotika und 5 in Kombination mit sonstigen

Präparaten wie Zinksalbe therapiert wurden. PIND-ORF kam in einem Fall allein zur Anwendung. Alle Tierärzte hielten sich an die vorgegebenen Dosierungsempfehlungen.

Die Bewertung der Wirksamkeit der 8 Fälle verteilte sich wie folgt :

Gruppe 1	"sehr gut - gut"	5 Fälle
Gruppe 2	"zufriedenstellend"	1 Fall
Gruppe 3	"leichte Besserung"	1 Fall
Gruppe 4	"gleichbleibend"	1 Fall
Gruppe 5	"unwirksam"	0 Fälle

Interpretation dieser Ergebnisse :

Therapieerfolg (Gruppe 1+2): Als erfolgreich therapierte Fälle zählen daher 6 von 8 Tieren und dies trotz 4 purulenter (davon 2 Tiere chronisch und therapieresistent) Formen der Erkrankung.

Demodikose

In den 4 von den insgesamt 6 Fällen lagen keine Angaben zum klinischen Bild vor. Bei 2 Patienten wurde die Erkrankung als schwer bewertet. Tierveluste traten keine auf. In einem Fall zeigte sich eine ausgeprägte Dermatitis, in einem anderen ein Ekzem als Folge bzw. Komplikation der Erkrankung (s.Tab.30).

Alle 4 Patienten bekamen eine Zusatzbehandlung, ein Tier Antibiotika und 3 Antiparasitika (Cyflee und Alugan). PIND-ORF kam in 3 Fällen zur alleinigen Anwendung. Alle Tierärzte hielten sich an die vorgegebenen Dosierungsempfehlungen.

Die Bewertung der Wirksamkeit bei den 6 Fällen zeigte folgende Verteilung :

Gruppe 1	"sehr gut - gut"	1 Fall
Gruppe 2	"zufriedenstellend"	3 Fälle
Gruppe 3	"leichte Besserung"	1 Fall

Gruppe 4	"gleichbleibend"	1 Fall
Gruppe 5	"unwirksam"	0 Fälle

Interpretation dieser Ergebnisse :

Therapieerfolg (Gruppe 1+2): Erfolgreich therapierte Fälle waren daher 4 von 6 Tieren, wovon ein Tier dieser Gruppe schwere Symptome aufwies. In der als "gleichbleibend" bewerteten Gruppe konnte bei massivem Befall keine Besserung erzielt werden.

Bei 3 Tieren zeigten sich nach 1 - 3 Monaten Rezidive.

Rhinitis

In 3 von den insgesamt 6 Fällen lagen keine Angaben zur Symptomatik vor. Bei 2 Patienten wurde die Erkrankung als mittelschwer und bei einem als schwer bezeichnet.

Tierverluste traten keine auf. Als zusätzliche Diagnosen wurden in je einem Fall Laryngitis bzw. Stomatitis gestellt.

Alle 6 Patienten bekamen eine Zusatzbehandlung, wovon 5 Tiere mit Antibiotika und 5 mit/oder in Kombination mit sonstigen Präparaten therapiert wurden.

PIND-ORF kam in keinem Fall allein zur Anwendung.

Alle Tierärzte hielten sich an die vorgegebenen Dosierungsempfehlungen.

Die Bewertung der Wirksamkeit zeigte in 6 Fällen folgende Verteilung :

Gruppe 1	"sehr gut - gut"	2 Fälle
Gruppe 2	"zufriedenstellend"	2 Fälle
Gruppe 3	"leichte Besserung"	1 Fall
Gruppe 4	"gleichbleibend"	1 Fall
Gruppe 5	"unwirksam"	0 Fälle

Interpretation dieser Ergebnisse :

Therapieerfolg (Gruppe 1+2): Erfolgreich therapierte Fälle waren 4 von 6 Tieren, davon ein Fall mit chronisch-purulentem Verlauf.

E k z e m

Von den insgesamt 5 Fällen lagen für 3 Tiere keine Angaben über die Art und Schwere des Ekzems vor. Bei 2 Patienten wurde die Erkrankung als mittelschwer bezeichnet. Verluste traten keine auf und in einem Fall wurde Cushing als Zweitdiagnose gestellt (s.Tab.30).

Alle 5 Patienten bekamen eine Zusatzbehandlung, wovon 2 Tiere mit Antibiotika, eines mit Cortison und 4 in Kombination mit sonstigen Präparaten wie Penochron bzw. Antihistaminika therapiert wurden. Der Inducer kam in keinem Fall allein zur Anwendung.

Die Auswertung der Dosierung im Vergleich zu den vorgegebenen Empfehlungen (s.Kap.3.1.3.3) ergab in 2 Fällen eine Unterdosierung.

Die Bewertung der Wirksamkeit zeigte folgendes Ergebnis :

Alle 5 mit diesem Krankheitsbild vorgestellten Katzen wurden mit einem "zufriedenstellenden" Therapieergebnis entlassen.

Interpretation dieser Ergebnisse :

Therapieerfolg (Gruppe 2): Die Therapie mit PIND-ORF war in allen Fällen erfolgreich. Selbst zwei Tiere mit mittelschwerem klinischen Bild und in einem Fall mit chronischem Verlauf konnten erfolgreich behandelt werden. Die Bewertung der Wirksamkeit bei dieser Erkrankung wurde von 5 verschiedenen Tierärzten vorgenommen.

Dermatitis

Von den insgesamt 4 Fällen lagen in 2 Fällen keine Angaben über die Schwere der Erkrankung vor. Bei 2 Patienten wurde die Erkrankung als schwer bezeichnet (vgl.Tab.30). Tierverluste traten keine auf und in einem Fall wurde Otitis als weitere Diagnose gestellt.

2 Patienten bekamen eine Zusatzbehandlung, beide Tiere wurden mit Präparaten gegen Pruritus bzw. symptomatisch therapiert.

PIND-ORF kam in 2 Fällen zur alleinigen Anwendung.

Die Auswertung der Dosierung im Vergleich zu den vorgegebenen Empfehlungen ergab in zwei Fällen eine Unterdosierung.

Die Bewertung der Wirksamkeit bei 4 Fällen zeigte folgende Verteilung :

Gruppe 1	"sehr gut - gut"	1 Fall
Gruppe 2	"zufriedenstellend"	0 Fälle
Gruppe 3	"leichte Besserung"	1 Fall
Gruppe 4	"gleichbleibend"	1 Fall
Gruppe 5	"unwirksam"	1 Fall

Interpretation dieser Ergebnisse :

Ein Therapieerfolg ist nur für ein Tier zu diskutieren.

3.2.2.2 Prophylaktische Anwendung von PIND-ORF

Infektiöses Welpensterben

Bei einzelnen bzw. mehreren Würfen von insgesamt 6 Hündinnen aus verschiedenen Problemzuchten und einem Tierheim kam PIND-ORF zum Teil über mehrere Wurffperioden zum Einsatz. Der Inducer wurde sowohl prophylaktisch - als auch metaphylaktisch verwendet.

In 3 der Zuchtbetriebe betrug die Verlustquote an Welpen vor Einsatz des Präparates 25 %. Bei allen Zuchthündinnen traten in den darauffolgenden Wurffperioden keinerlei Welpenverluste mehr auf und mehr als 29 Welpen konnten von den Muttertieren ohne Hilfe aufgezogen werden.

PIND-ORF wurde in allen Fällen als wirksam beurteilt, selbst nach mehrmaliger Applikation zeigten sich bei den trächtigen Hündinnen bzw. den neugeborenen Welpen keine Nebenwirkungen.

Durch therapeutische Inducergabe konnte in einem Fall, ohne vorherige Prophylaxe, die Hündin und alle 5 Welpen trotz bereits eingetretener Symptomatik (Eklampsie bzw. Zyanose) gerettet werden. Nach Aussage des Tierarztes hätte der Züchter mit Sicherheit 3 Welpen verloren (s.Tab.31).

Problembestände

Bei Verabreichung des Präparates in einer Zoohandlung die mit Erkrankungen an Parvovirose und Zwingerhusten belastet war, konnte durch PIND-ORF bei 12 Neuzugängen die Infektionsausbreitung verhindert und bei akut erkrankten Hunden der klinische Verlauf positiv beeinflußt werden.

Nach Absetzen von PIND-ORF kam es nach 2 Monaten zu erneuten Erkrankungen an Zwingerhusten.

3.2.2.3 Unschädlichkeit

In den Praxen wurde an mehr als 200 Hunden eine meist mehrmalige parenterale Injektion von jeweils 1 ml PIND-ORF vorgenommen, ohne daß irgendwelche Nebenwirkungen hinsichtlich des Allgemeinbefindens oder lokaler Reaktionen an der Injektionsstelle von den Tierärzten zu beobachten waren.

Tabelle 22 : Übersicht der Ergebnisse der Therapie mit PIND-ORF bei Rhinitis (Katzenschnupfenkomplex)

Bewertung	Anzahl der Tiere	Klinisches Bild	zusätzl. Symptome	Zusatzbehandlung	Behandlungszeitraum	Unterdosierung	Bemerkung
sehr gut - gut	64	o.A.* 7 l.* 25 m.* 23 s.* 9	Enteritis 3	AB.* 49 Cort.* 3 Sonst. 11 ohne* 14	1 - 14 Tg. Ø 4,8 Tage	15	8 x TH.*
zufriedenstellend	66	o.A. 14 l. 14 m. 28 s. 10	Enteritis 2	AB. 53 Cort. 5 Sonst. 12 ohne 11	1 - 14 Tg. Ø 4,2 Tage	3	2 x TH. 2 x chron.* 6 x purul.*
leichte Besserung	32	o.A. 25 l. 1 m. 2 s. 4	Enteritis 4	AB. 26 Cort. 0 Sonst. 4 ohne 6	1 - 9 Tg. Ø 4,2 Tage	6	18 x TH. 2 x ZooH.* 3 x chron. 1 x purul.
gleichbleibend	17	o.A. 9 l. 0 m. 2 s. 6	Enteritis 5	AB. 16 Cort. 3 Sonst. 5 ohne 0	1 - 8 Tg. Ø 4,5 Tage	2	5 x TH. 2 x chron. 3 x purul. 1 x Euth.*
unwirksam	5	o.A. 1 l. 0 m. 0 s. 4	keine	AB. 5 Cort. 1 Sonst. 1 ohne 0	3 - 6 Tg. Ø 3,6 Tage	4	1 x Rez.* 1 x Exitus

In allen Fällen wurden keine Nebenwirkungen beobachtet !

Erläuterung der Abkürzungen :

o.A.* = ohne Angabe
l.* = leicht
m.* = mittel
s.* = schwer

AB.* = Antibiotika
Cort.* = Cortison
ohne* = nur PIND-ORF

chron.* = chronisch
purul.* = purulent

TH.* = Tierheim
ZooH.* = Zoohandlung
Euth.* = Euthanasie
Rez.* = Rezidiv

Tabelle 23 : Übersicht der Ergebnisse der Therapie mit PIND-ORF bei Erkrankungen der Mundhöhle

Bewertung	Anzahl der Tiere	Klinisches Bild	zusätzl. Symptome	Zusatzbehandlung	Behandlungszeitraum	Unterdosierung	Bemerkung
sehr gut - gut	15	o.A.* 2 l.* 2 m.* 7 s.* 4	Enteritis 1	AB.* 15 Cort.* 4 Sonst. 2 ohne* 1	2 - 8 Tg. Ø 3,8 Tage	-	1 x Rez.*
zufriedenstellend	18	o.A.* 11 l.* 0 m.* 5 s.* 2	keine	AB.* 16 Cort.* 0 Sonst. 1 ohne 2	2 - 9 Tg. Ø 3,5 Tage	-	3 x Rez. 4 x chron.*
leichte Besserung	11	o.A.* 9 l.* 1 m.* 1 s.* 1	keine	AB.* 7 Cort.* 0 Sonst. 3 ohne 1	2 - 7 Tg. Ø 4,3 Tage	7	3 x TH.* 7 x Rez. 5 x chron.
gleichbleibend	9	o.A.* 2 l.* 1 m.* 4 s.* 2	keine	AB.* 8 Cort.* 1 Sonst. 1 ohne 0	3 - 21 Tg. Ø 8,4 Tage	2	2 x TH. 2 x Rez.
unwirksam	2	o.A.* 0 l.* 0 m.* 0 s.* 2	Enteritis 1	AB.* 2 Cort.* 1 Sonst. 1 ohne 0	1 - 14 Tg. Ø 7,5 Tage	1	1 x Euth.* 1 x Exitus

In allen Fällen wurden keine Nebenwirkungen beobachtet !

Erläuterung der Abkürzungen :

o.A.* = ohne Angabe
l.* = leicht
m.* = mittel
s.* = schwer

AB.* = Antibiotika
Cort.* = Cortison
ohne* = nur PIND-ORF
chron.* = chronisch

TH.* = Tierheim
Euth.* = Euthanasie
Rez.* = Rezidiv

Tabelle 24 : Übersicht der Ergebnisse der Therapie mit PIND-ORF bei Leukose

84

Bewertung	Anzahl der Tiere	Klinisches Bild	zusätzl. Symptome	Zusatz- behandlung	Behandlungs- zeitraum	Unter- dosierung	Bemerkung
sehr gut - gut	3	o.A.* l.* 2 m.* 0 s.* 1	Stomatitis 1 Pneumonie 1	AB.* 1 Cort.* 0 ohne* 2	3 - 12 Tg. Ø 7,3 Tage	-	1 x Test negativ AZ.* besser
zufrieden- stellend	12	o.A.* l.* 7 m.* 0 s.* 2	Ging./Stom. 6 Rhinitis 3 n.heilende Hautwunde 1	AB.* 10 Cort.* 1 Sonst. 0 ohne 2	3 - 28 Tg. Ø 12 Tage	-	2 x Test negativ 2 x Stom.- Rez.*
leichte Besserung	8	o.A.* l.* 7 m.* 0 s.* 0	Gingivitis 4 Enteritis 2 Hauttumor 1	AB.* 6 Cort.* 1 Sonst. 1 ohne 1	1 - 4 Tg. Ø 2,8 Tage	4	AZ.* besser 2 x Rez.* 1 x Euth.* 1 x Exitus
gleich- bleibend	6	o.A.* l.* 7 m.* 0 s.* 0	keine	AB.* 5 Cort.* 3 Sonst. 2 ohne 1	2 - 15 Tg. Ø 6,5 Tage	3	5 x AZ. schlecht 3 x Euth. 1 x Exitus
unwirksam	5	o.A.* l.* 1 m.* 0 s.* 4	Ging./Stom. 4	AB.* 4 Cort.* 0 Sonst. 1 ohne 1	5 - 12 Tg. Ø 8,6 Tage	2	2 x Euth. 1 x Exitus

In allen Fällen wurden keine Nebenwirkungen beobachtet !

Erläuterung der Abkürzungen :

o.A.* = ohne Angabe
l.* = leicht
m.* = mittel
s.* = schwer

AZ.* = Allgemeinzustand

AB.* = Antibiotika
Cort.* = Cortison
ohne* = nur PIND-ORF

chron.* = chronisch
purul.* = purulent

Euth.* = Euthanasie
Rez.* = Rezidiv

Tabelle 25 : Übersicht der Ergebnisse der Therapie mit PIND-ORF bei Panleukopenie

Bewertung	Anzahl der Tiere	Klinisches Bild	zusätzl. Symptome	Zusatzbehandlung	Behandlungszeitraum	Unterdosierung	Bemerkung
sehr gut - gut	8	O.A.* l.* m.* s.*	Rhinitis* Laryngotr.* 4 2	AB.* Cort.* Sonst. ohne*	2 - 15 Tg. Ø 8,6 Tage	-	-
zufriedenstellend	6	O.A. l. m. s.	Rhinitis 3	AB. Cort. Sonst. ohne	2 - 9 Tg. Ø 5,2 Tage	-	-
leichte Besserung	3	O.A. l. m. s.	keine	AB. Cort. Sonst. ohne	2 Tage Ø 2 Tage	3	-
gleichbleibend	9	O.A. l. m. s.	Rhinitis 8	AB. Cort. Sonst. ohne	2 - 4 Tg. Ø 3 Tage	1	8 x TH.* 1 x Exitus
unwirksam	2	O.A. l. m. s.	keine	AB. Cort. Sonst. ohne	2 Tage Ø 2 Tage	2	2 x Euth.*

In allen Fällen wurden keine Nebenwirkungen beobachtet !

Erläuterung der Abkürzungen :

O.A.* = ohne Angabe
l.* = leicht
m.* = mittel
s.* = schwer

AB.* = Antibiotika
Cort.* = Cortison
ohne* = nur PIND-ORF

Rhinitis* = alle aus Tierheim
Laryngotr.* = Laryngotracheitis

TH.* = Tierheim
Euth.* = Euthanasie

Tabelle 26a : Übersicht der Ergebnisse der Therapie mit PIND-ORF bei Sonstigen Krankheiten

Diagnose	Therapie- ergebnis	Anzahl der Tiere	Klinisches Bild	zusätzl. Symptome	Zusatz- behandlung	Behandlungs- zeitraum	Unter- dosierung	Bemerkung
Enteritis	4 x s.gut	15	o.A.*	7 Stomatitis Pankreatitis	AB.*	1 - 11 Tg. Ø 3,8 Tage	1	verschl.Fall nur 1xApplik. glbd.Fall, 1xRez.*
	5 x zufrd.		l.*		Cort.*		-	
	3 x l.b.		m.*		Sonst.		2	
	2 x glbd.		s.*		ohne*		1	
viraler Infekt	1 x vschl.	13	3	keine	1	1 - 21 Tg. Ø 6 Tage	1	4 x Fieber 5 x Anorexie
	6 x s.gut		o.A.		AB.		-	
	3 x zufrd.		l.		Cort.		1	
	2 x l.b.		m.		Sonst.		-	
FIP- Verdacht	2 x glbd.	7	s.	Tumor	ohne	3 - 28 Tg. Ø 9,8 Tage	1	6 x Euth.* 1 x Kachexie
	0 x vschl.		7		1		-	
	0 x s.gut		o.A.		AB.		-	
	0 x zufrd.		l.		Cort.		-	
	1 x l.b.		m.		Sonst.		-	
	5 x glbd.		s.		ohne		-	
	1 x vschl.		2		2		1	

In allen Fällen wurden keine Nebenwirkungen beobachtet !

Erläuterung der Abkürzungen :

o.A.* = ohne Angabe
l.* = leicht
m.* = mittel
s.* = schwer

AB.* = Antibiotika
Cort.* = Cortison
ohne* = nur PIND-ORF

Euth.* = Euthanasie
Rez.* = Rezidiv

Tabelle 26b : Übersicht der Ergebnisse der Therapie mit PIND-ORF bei Sonstigen Krankheiten

Diagnose	Therapie- ergebnis	Anzahl der Tiere	Klinisches Bild	zusätzl. Symptome	Zusatz- behandlung	Behandlungs- zeitraum	Unter- dosierung	Bemerkung
Auge : 3 x konjunkt. 1 Iritis 2 Kornea- ulzera	2 x s.gut	6	o.A.* 1 l.* 0 m.* 3 s.* 2	Keratitis chron.rez.	AB.* 4 Cort.* 1 Sonst. 0 ohne* 1	1 - 7 Tg. Ø 2,8 Tage	1 1 - 1 -	3 x sofortige Besserung 2 x spontane Restitutio
	2 x zufried.							
	0 x l.b.							
	1 x glbd.							
Tumor ohne Leukose	0 x vschl.	4	o.A. 4 l. 0 m. 0 s. 0	keine	AB. 1 Cort. 0 Sonst. 3 ohne 0	1 - 14 Tg. Ø 7 Tage	- 1 - - -	2 x Tumor abgetrocknet, 1 x schnelle Heilung
	1 x s.gut							
	3 x zufried.							
	0 x l.b.							
Ekzem	0 x glbd.	4	o.A. 1 l. 0 m. 3 s. 0	Gingivitis 1	AB. 3 Cort. 2 Sonst. 0 ohne 1	3 - 4 Tg. Ø 3,8 Tage	- - - -	1 chronischer Fall geheilt
	0 x vschl.							
	1 x s.gut							
	2 x zufried.							
	0 x l.b.							
	1 x glbd.							
	0 x vschl.							

In allen Fällen wurden keine Nebenwirkungen beobachtet !

Erläuterung der Abkürzungen :

o.A.* = ohne Angabe
l.* = leicht
m.* = mittel
s.* = schwer

AB.* = Antibiotika
Cort.* = Cortison
ohne* = nur PIND-ORF

Tabelle 27 : Übersicht der Ergebnisse der Prophylaxe mit PIND-ORF in Problembeständen

Prophylaxe gegen	Infizierte Tiere im Bestand	Tierzahl	Dosierung	Ergebnis Zahl d. Tiere gesund erkrankt	Bewertung	Bemerkung
Rhinitis	ja	45	nach Vorg.	44	1	wirksam nach absetzen v. P.O.*, erkrankten 12 von 19 Tieren eines Tierheimes: n. 6-18 Tage 3 Tiere n. 1-1,5 Mon. 5 Tiere n. 2 Mon. 4 Tiere
Panleuko- penie u. Rhinitis	ja	18	2 Tage je 1 x	18	0	wirksam Problembest., nach P.O. keine Erkrankungen mehr
Impfreak- tionen	-	10	1 Tag 5 T. je 1 x 5 T. je 2 x	10	0	wirksam nach Impfungen im Tierh. traten Impfreaktionen auf
Infekte	-	o.A.*	1 Tag je 1 x	alle	0	wirksam vor Ausstellungen und nach Zukauf wurden die Zuchttiere therapiert

In allen Fällen wurden keine Nebenwirkungen beobachtet !

Zeichenerklärungen :

P.O.* = PIND-ORF

o.A.* = ohne Angabe

Tabelle 28 : Übersicht der Ergebnisse der Therapie mit PIND-ORF bei Enteritis

Bewertung	Anzahl der Tiere	Klinisches Bild	zusätzl. Symptome	Zusatz- behandlung	Behandlungs- zeitraum	Unter- dosierung	Bemerkung
sehr gut - gut	17	o.A.* 1. m.* s.*	1 1 10 5	keine	1 - 10 Tg. Ø 2,5 Tage	-	2 x Exikose 2 x Vomitus 2 x TH.*
zufrieden- stellend	28	o.A. 1. m. s.	24 1 1 2	keine	3 - 10 Tg. Ø 4 Tage	-	26 x TH.
leichte Besserung	30	o.A. 1. m. s.	30 0 0 0	keine	6 - 30 Tg. Ø 14,5 Tg.	-	30 x TH.
gleich- bleibend	8	o.A. 1. m. s.	8 0 0 0	keine	22 Tage Ø 22 Tage	-	8 x TH.
unwirksam	0	o.A. 1. m. s.	0 0 0 0	keine	0 Tage	-	

Erläuterung der Abkürzungen : In allen Fällen wurden keine Nebenwirkungen beobachtet !

o.A.* = ohne Angabe
l.* = leicht
m.* = mittel
s.* = schwer

AB.* = Antibiotika
Cort.* = Cortison
ohne * = nur PIND-ORF
TH.* = Tierheim

Tabelle 29 : Übersicht der Ergebnisse der Therapie mit PIND-ORF bei Zwingerhusten

Bewertung	Anzahl der Tiere	Klinisches Bild	zusätzl. Symptome	Zusatzbehandlung	Behandlungszeitraum	Unterdosierung	Bemerkung
zufriedenstellend	19	o.A.* 0 l.* 1 m.* 6 s.* 12	1 x trüchtig	AB.* 17 Cort.* 0 Sonst. 13 ohne* 1	2 - 12 Tg. Ø 7,3 Tage	-	milderer Verlauf n. 2 Wochen besser
gleichbleibend	2	o.A. 0 l. 0 m. 0 s. 2	keine	AB. 2 Cort. 0 Sonst. 1 ohne 0	4 - 9 Tg. Ø 6,5 Tage	-	

In allen Fällen wurden keine Nebenwirkungen beobachtet !

Erläuterung der Abkürzungen :

o.A.* = ohne Angabe
l.* = leicht
m.* = mittel
s.* = schwer

AB.* = Antibiotika
Cort.* = Cortison
ohne* = nur PIND-ORF

Tabelle 30a : Übersicht der Ergebnisse der Therapie mit PIND-ORF bei Sonstigen Krankheiten

Diagnose	Therapie- ergebnis	Anzahl der Tiere	Klinisches Bild	zusätzl. Symptome	Zusatz- behandlung	Behandlungs- zeitraum	Unter- dosierung	Bemerkung
Parvo- virose	6 x s.gut	11	o.A.* 2 l.* 0 m.* 4 s.* 5	Broncho- pneumonie	AB.* Cort.* 1 Sonst. ohne*	7 0 7 0	-	verschl.Fall, 2 x Exitus 4 x Verdacht
	2 x zufried.							
	0 x l.b.							
	1 x glbd.							
Otitis	2 x vschl.	8	o.A.* 7 l.* 0 m.* 0 s.* 1	keine	AB. Cort. Sonst. ohne	5 0 5 1	-	2 x chronisch 5 x purulent
	5 x s.gut							
	1 x zufried.							
	1 x l.b.							
Demodi- kose	1 x glbd.	6	o.A.* 4 l.* 0 m.* 0 s.* 2	Dermatitis Ekzem	AB. Cort. Sonst. ohne	1 0 3 3	-	3 x Rezidiv nach 1-3 Mon.
	0 x vschl.							
	1 x s.gut							
	3 x zufried.							

In allen Fällen wurden keine Nebenwirkungen beobachtet !

Erläuterung der Abkürzungen :

o.A.* = ohne Angabe
l.* = leicht
m.* = mittel
s.* = schwer

AB.* = Antibiotika
Cort.* = Cortison
ohne* = nur PIND-ORF

Tabelle 30b : Übersicht der Ergebnisse der Therapie mit PIND-ORF bei Sonstigen Krankheiten

Diagnose	Therapie- ergebnis	Anzahl der Tiere	Klinisches Bild	zusätzl. Symptome	Zusatz- behandlung	Behandlungs- zeitraum	Unter- dosierung	Bemerkung
Rhinitis	2 x s.gut	6	o.A.*	Laryngitis	AB.*	2 - 10 Tg.	-	1 x chron.- purul., erst.nach P.-ORF besser
	2 x zufrd.		l.*	Stomatitis	Cort.*		-	
	1 x l.b.		m.*		Sonst.	Ø 4,3 Tage	-	
	1 x gibd.		s.*		ohne*		-	
	0 x vschl.		1		0		-	
Ekzem	0 x s.gut	5	o.A.	Cushing	AB.	2 - 10 Tg.	-	1 chronischer Fall geheilt 5 versch. Tierärzte !
	5 x zufrd.		l.		Cort.		2	
	0 x l.b.		m.		Sonst.	Ø 7 Tage	-	
	0 x gibd.		s.		ohne		-	
	0 x vschl.		0		0		-	
Derma- titis	1 x s.gut	4	o.A.	Otitis	AB.	2 - 10 Tg.	1	
	0 x zufrd.		l.		Cort.		-	
	1 x l.b.		m.		Sonst.	Ø 4,3 Tage	1	
	1 x gibd.		s.		ohne		1	
	1 x vschl.		2		2		1	

In allen Fällen wurden keine Nebenwirkungen beobachtet !

Erläuterung der Abkürzungen :

o.A.* = ohne Angabe
l.* = leicht
m.* = mittel
s.* = schwer

AB.* = Antibiotika
Cort.* = Cortison
ohne* = nur PIND-ORF

Tabelle 31 : Übersicht der Ergebnisse der Prophylaxe mit PIND-ORF beim infektiösen Welpensterben

Haltungsform	Welpenverluste bisher ?	Behandlung und Applikationsmodus von Hündin und Welpen	Ergebnis Zahl der Welpen gesund erkrankt gestorben	Bewertung
Züchter	ja	nach Vorgabe	alle (o.A.*) 0 0	wirksam
Züchter	ja, 25 %	nach Vorgabe	5 Tiere 0 0	wirksam
Züchter	ja, 25 %	nach Vorgabe	9 Tiere 0 0	wirksam
Züchter	nein	nach Vorgabe	5 Tiere 0 0	wirksam
Tierheim	ohne Angabe	nach Vorgabe	5 Tiere 0 0	wirksam
Züchter	ja, 25 %	Welpen p.p. 2 Tage je 1 ml	5 Tiere 0 0	wirksam

Erläuterung der Abkürzung : o.A.* = ohne Angabe

4. BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE

Klinische Studien werden von experimentell arbeitenden Wissenschaftlern stets mit großer Skepsis und die daraus gewonnenen Ergebnisse entsprechend kritisch bewertet, wenn nicht gar von Anfang an abgelehnt. Andererseits weiß jeder, der mit lebender Materie wissenschaftlich arbeitet, daß sich biologische Vorgänge nicht hundertprozentig in starre mathematische Formen pressen lassen. Es sei in diesem Zusammenhang nur an Kompromißlösungen wie z.B. LD₅₀, KID₅₀ und andere biologisch-naturwissenschaftlichen Parameter, erinnert. Noch viel komplizierter wird dieses Problem, wenn z.B. die Wirksamkeit eines Impfstoffes gegen eine infektiöse Faktorenkrankheit oder der Einfluß körpereigener Abwehrreaktionen auf einen bestimmten Infektionsverlauf gemessen werden sollen. Die Möglichkeiten der klassischen Infektionsmedizin, die sich an den Henle-Kochschen-Postulaten orientieren, versagen hier völlig und damit auch die Möglichkeit, reproduzierbare, statistisch erfaßbare Versuche durchzuführen.

In dieser Situation haben die vielgeschmähten klinischen Studien einen sehr wichtigen Vorteil: sie beruhen auf der subjektiven Bewertung des Untersuchers und sind damit relativ unabhängig von genau meßbaren Parametern. Dieses Subjektive, dem in der Wissenschaft gern das Etikett des Negativen angehängen wird, hat den entscheidenden Vorteil, daß die oft jahre- oder jahrzehntelangen Erfahrungen des Beobachters bewußt oder unbewußt mitverwertet werden. Wie viele Entdeckungen und Entwicklungen gehen auf eine derartige, subjektive, oftmals sogar gefühlsmäßige Entscheidung eines begnadeten Wissenschaftlers zurück! Dieses wertvolle Potential naturwissenschaftlicher Forschung wird heute, im Zeitalter der Überbewerteten Biometrie und Statistik, leider meist unterschätzt. Es erfordert allerdings auch sehr viel Mühe und Arbeit, aus der großen Zahl der gesammelten Beobachtungen das Richtige und Wesentliche herauszufiltern und zu bewerten.

Bei der Auswertung der vorliegenden Feldstudie lag die erste Schwierigkeit darin, daß eine Vielzahl von Indikationsmöglichkeiten in unterschiedlicher Weise von den beteiligten Tierärzten genutzt und beschrieben wurde. Die

Verwendung einheitlicher Erhebungsbögen erleichterte diese Aufgabe nur teilweise. Das zweite Problem bestand in der Natur dieser neuen Behandlungsmethode: Paramunisierungen mit Inducern aus Pockenviren können ohne schädliche Nebenwirkungen oder Wirksamkeitsverluste in höherer Dosierung, über einen längeren Zeitraum oder in regelmäßigen Abständen, aber auch kombiniert mit anderen Behandlungsmethoden, durchgeführt werden. Ein erfahrener Tierarzt nutzt selbstverständlich all diese Möglichkeiten gezielt aus, um eine Behandlung zum Erfolg zu führen. Bei der Auswertung kann aber oftmals auf diese Unterschiede nicht einzeln eingegangen werden. Ziel dieser Studie war es deshalb, allgemeine Trends in Bezug auf die Indikationsmöglichkeiten in der Kleintierpraxis herauszuarbeiten.

Die der Auswertung zugrundeliegenden Daten wurden einheitlich konzipierten Erhebungsberichten entnommen, gesammelt in der Zeit von November 1987 bis Januar 1989 aus 28 Praxen, in denen insgesamt 739 Paramunisierungen mit PIND-ORF bei Hunden und Katzen durchgeführt worden waren. Die Probanden rekrutierten sich überwiegend aus den Sprechstunden der Tierärzte, aber auch aus Kollektiven von Züchtern, Zoohandlungen und Tierheimen. Zu prüfen war bei Einsatz des Inducers neben der Unschädlichkeit des Präparates die Wirksamkeit nach prophylaktischer und therapeutischer Anwendung bei Erkrankungen mit hauptsächlich infektiösen Ursachen.

Die Unschädlichkeit von PIND-ORF, die sich bereits bei seiner Anwendung an anderen Tierarten erwiesen hatte (s.Kap. 2.3.2), ließ sich auch für Hund und Katze zweifelsfrei bestätigen. Insgesamt 739 Tieren wurde nach den Erhebungen PIND-ORF in Abhängigkeit vom Krankheitsverlauf unterschiedlich häufig appliziert. Nur bei einer Katze wurde eine lokale Reaktion in Form einer unspezifischen Schwellung und nur nach der ersten Gabe beobachtet. Eine allergische Reaktion auf PIND-ORF ist daher auszuschließen. Störungen des Allgemeinbefindens wurden nach der Applikation nie beobachtet. Da in den Erhebungsbögen eigens nach Nebenwirkungen gefragt war, kann daraus geschlossen werden, daß das Präparat PIND-ORF unschädlich in der Anwendung ist und keinerlei nachteilige Auswirkungen auf den Gesundheits- bzw. den klinischen Zustand der Probanden hat.

Bei der Beurteilung der paramunisierenden Wirksamkeit von PIND-ORF kam der Erfahrung der behandelnden Tierärzte eine wesentliche Rolle zu. Daß dabei eine subjektive Komponente nicht auszuschließen war, wurde bereits erwähnt. Da die Studie auf eine möglichst breite Basis und auf die Verwendung von PIND-ORF unter Praxisbedingungen ausgerichtet war, somit auf die Kasuistik der Einzelfälle wie den Tierschutz Rücksicht genommen werden mußte, war die Aufstellung von Vergleichs- bzw. Kontrollgruppen und Patienten ohne Behandlung, nicht realisierbar. Es oblag auch der Entscheidung der behandelnden Tierärzte, ob sie PIND-ORF allein oder kombiniert mit anderen Arzneimitteln einsetzten. Bei der Entscheidung waren neben den wirtschaftlichen Gesichtspunkten auch der vom Tierbesitzer meist erwünschte "schnelle therapeutische Erfolg" maßgeblich.

Als Bewertungskriterium bei der prophylaktischen Anwendung von PIND-ORF diente die Senkung der Morbidität bei einem Tierkollektiv im Vergleich zu der entsprechenden Rate des Vorjahres bzw. der vorangehenden Wurferiode. Diesen Erhebungen ist deshalb, entsprechende Tierzahlen vorausgesetzt, ein statistisch fundierter Aussagewert zuzumessen.

Für die Wertung des therapeutischen Erfolges einer Anwendung von PIND-ORF war der Krankheitsverlauf bei Tieren, die paramunisiert wurden, gegenüber den "herkömmlich therapierten" Hunden und Katzen der vorangegangenen Jahre die Beurteilungsgrundlage. Zusätzlich zogen die Tierärzte bei der Bewertung des Behandlungserfolges die Verbesserung des klinischen Krankheitszustandes, den sie vor dem Einsatz von PIND-ORF protokolliert hatten, heran.

In den meisten Fällen der therapeutischen Anwendungen (402 mal) wurde das Präparat in Kombination mit anderen Medikamenten eingesetzt, hauptsächlich mit Antibiotika zur Bekämpfung von Sekundärinfektionen. Da verschiedene Antibiotika und andere Medikamente eine immunsuppressive Nebenwirkung zeigen, ist die gleichzeitige Paramunisierung auch insofern indiziert, als dieser Nebeneffekt kompensiert werden dürfte. Immerhin 92 mal wurden Patienten allein mit PIND-ORF therapiert, wobei auch hier, wie beim übrigen Patientengut, leichte, mittelschwere und schwere Krankheitsfälle zur Behandlung kamen.

Sinnvoll für eine **prophylaktische** Anwendung von PIND-ORF bei der Katze, wie auch beim Hund, erschien der Einsatz vor allem in Problembeständen mit erhöhtem Tierverkehr, in Tierheimen, Zoohandlungen und bei Züchtern. Bei solchen Indikationen war die Anwendung zur Streßprophylaxe vor Transport und bei anderen Belastungen wie Milieuwechsel mit ihren suppressiven Folgen wiederholt empfohlen worden (35, 36, 45, 47, 62).

In den genannten Fällen ist die spezifische Infektionsprophylaxe schwierig, weil bei den angesprochenen Haltungsformen Tiere aus verschiedensten Verhältnissen, oft mit schlechtem Allgemeinzustand, eingestellt werden. Eine Vielzahl unterschiedlichster Infektionserreger kann dadurch eingeschleppt werden. Sie können oft trotz hygienischer Maßnahmen u.a. zu infektiösen Faktorenkrankheiten und Hospitalismus führen.

Als sehr gut wurde der Erfolg nach einer prophylaktischen Anwendung von PIND-ORF in einem Tierheim bewertet, in dem Rhinitis im Sinne eines Hospitalismus gehäuft auftrat. Das gute Ergebnis wurde durch Rezidive bei 31 von 45 Tieren nach Absetzen des Präparates getrübt. Diese können auf die zeitlich begrenzte Wirksamkeit des Inducers zurückgeführt werden wie es auch schon bei Schweinen (5) für PIND-ORF und bei Pferden, die mit PIND-AVI behandelt wurden (64), festgestellt worden war.

Anzustreben ist deshalb, das bei Neueinstellungen alle Katzen des Bestandes in die Prophylaxe durch PIND-ORF einbezogen werden, um den Infektionsdruck zu senken und, besonders nach wiederholtem Auftreten von Problemkrankheiten, den Inducer über einen längeren Zeitraum anzuwenden. Bei einer Beachtung dieser Grundregel sollte auch PIND-ORF ein Mittel sein, mit dem man diese Problemkrankheiten in den Griff bekommen kann.

Für die Beurteilung der **therapeutischen** Wirksamkeit von PIND-ORF bei der Katze wurden Fälle von Rhinitis bzw. Katzenschnupfen, Erkrankungen der Mundhöhle, an Leukose und Panleukopenie sowie einige andere Erkrankungen, bei denen paramunisiert worden waren, herangezogen.

Gerade der **Katzenschnupfenkomplex**, ausgelöst durch Herpes- und/oder Caliciviren, häufig vergesellschaftet mit Chlamydien und einer Reihe bakterieller Erreger, zählt in Tierheimen, Zuchten und ähnlichen Kollektiven zu den Problem-

krankheiten. Resistenzmindernde Faktoren wie Streß, mangelnde Hygiene u.ä. wirken vor allem bei prädisponierten Katzen - z.B. ungenügende maternale Immunität, Übergang der Jungtiere vom maternalen zum aktiven Immunschutz - krankheitsfördernd und können zu schweren Krankheitsverläufen bei hoher Morbidität und einer Mortalität bis zu 30 % (22, 60) führen. Reservoir der Erreger sind ältere Tiere, die unter Belastung zu Ausscheidern werden. Dieser Krankheitskomplex, für andere kausale Therapien schwer zugänglich, erschien für die Paramunisierung in erster Linie indiziert, nachdem mit PIND-ORF bei der Behandlung und Prophylaxe von Herpesinfektionen bei Rindern und Vögeln (11, 59, 63) wie auch zur Streßprophylaxe bei Pferden (62) sehr gute Erfahrungen gesammelt worden waren. Die PIND-ORF-Behandlung wurde beim Katzenschnupfen von den Tierärzten in 149 von 184 Fällen mit einer Antibiotikagabe kombiniert eingesetzt, zur Hemmung bakterieller Sekundärinfektionen.

Von den 184 mit Schnupfen vorgestellten Katzen ließen sich, nach dem Urteil der behandelnden Tierärzte 130 (70,7 %) erfolgreich mit PIND-ORF therapieren und heilen, unabhängig von der Schwere des klinischen Bildes. 53,8 % dieser Fälle waren sogar mit mittelschweren - schweren Symptomen in der Praxis vorgestellt worden. In den Fällen wo der Behandlung kein Erfolg zugesprochen wurde, war allerdings die Mehrzahl entgegen der Empfehlung unterdosiert behandelt (z.B. nicht oft genug) worden.

Auffällig und hervorzuheben bleibt jedoch, daß in der Erfolgsbilanz Tiere aus Heimen, Handlungen und von Züchtern schlechter abschnitten als die anderen Patienten. Dies weist erneut darauf hin, daß resistenzmindernde immunsuppressive Einflüsse wie Streß, schlechte Hygiene, fehlende Zuwendung und ein höherer Infektionsdruck bzw. Hospitalismus die Faktoren darstellen, die mit einer Paramunisierung kompensiert werden sollten und die ansonsten schwer therapierbar sind. Interessant ist in diesem Zusammenhang, daß alle Patienten, die allein mit PIND-ORF behandelt worden waren, von den Therapeuten in erfolgreich behandelte Gruppen eingeordnet wurden.

Auch bei insgesamt 55 vorgestellten Katzen mit - überwiegend infektionsbedingter - **Erkrankung der Mundhöhle**, wie Gingivitis, Stomatitis, Tonsillitis, wurde PIND-ORF erfolgreich angewandt, 47 mal unter zusätzlicher Antibiotikagabe.

Die Schwere des klinischen Bildes war nicht mit dem Behandlungserfolg korreliert.

In 11 Fällen traten nach dem Absetzen des Inducers Rezidive auf, überwiegend bei chronischen bis dahin therapieresistenten Erkrankungen. Offen bleibt, ob hier durch eine längere eventuell mehrwöchige Therapie nicht noch eine Heilung erzielt worden wäre.

Bei Einzelfällen dieser Symptomengruppe wurde PIND-ORF systemisch und gleichzeitig lokal appliziert. Diesem Behandlungsmodus wurden besonders gute Erfolge attestiert.

Die Eignung der Paramunisierung mit PIND-ORF bei der Behandlung von Leukose und Panleukopenie bzw. Parvovirose der Katzen, zwei klassischen monospezifischen Allgemeininfektionen, bildete ein hartes Kriterium für das Präparat. Zwar wird die Schwere der einzelnen Krankheitsverläufe von anderen Faktoren mitbestimmt, doch war zweifelhaft, ob jeweils eine rechtzeitige Therapie der bei diesen Infektionen eintretenden immunsuppressiven Zustände möglich wurde und Erfolg versprach. Die weite Verbreitung dieser Katzenkrankheiten ließ jedoch Behandlungsversuche als sinnvoll erscheinen.

Von 34 an Leukose erkrankten Tieren bewerteten die Tierärzte immerhin in 15 Fällen die Paramunisierung mit PIND-ORF als positiv, obwohl zu Behandlungsbeginn kein Fall der leichten Symptomatik zugeordnet worden war und auch überwiegend mittelschwere bis schwere Sekundärinfektionen dokumentiert wurden. In den Bewertungen wird hervorgehoben, daß der Erfolg in der Verbesserung des Allgemeinbefindens und dem Abklingen der Sekundärinfektion, überwiegend im Maulbereich, bei den meist bereits apathischen, zum Teil anorektischen Katzen zum Ausdruck kam. Oft ließ sich der fatale Ausgang nicht mehr verhindern.

Immerhin kann hier PIND-ORF als Mittel zur günstigen Beeinflussung des Leidens bezeichnet werden und die ansonsten ungünstigen Prognosen verbessern.

Bei der Panleukopenie scheint eine Therapie mit dem Inducer in geeigneten Fällen (kurz nach Auftreten erster Symptome, Prophylaxe von gesunden Katzen bei Ausbruch der Erkrankung in einem Tierbestand) Erfolg zu versprechen. 28 Tiere mit dieser Krankheit wurden vorgestellt, bei 14 Fällen war die Behandlung mit Erfolg attestiert. Es handelte sich dabei

größtenteils um Tiere mit leichten bis mittelschweren Erscheinungen. Die Schwere der Erkrankung ließ hier einen Bezug zum Behandlungserfolg erkennen. Wenn man bedenkt, daß die Panleukopenie vor allem bei nicht schutzgeimpften jüngeren Katzen zu 80 bis 90 % letal endet, ist jede Förderung der Heilung, auch bei weniger schwerem klinischem Bild, als Erfolg zu bewerten.

Auch bei der Panleukopenie ist trotz Paramunisierung für Tiere aus Tierheimen, Handlungen etc., die Prognose, ähnlich wie beim Katzenschnupfen, weniger günstig. Zusätzliche, die virale Pathogenese komplizierende immunsuppressive Faktoren dürften dabei erschwerend wirken. Insgesamt lautete das Erfolgsurteil der therapierenden Tierärzte aber noch befriedigend.

Die "Sonstigen" Krankheiten von Katzen mit unterschiedlicher Ätiologie und Symptomatik, bei denen PIND-ORF angewandt wurde, lassen aufgrund geringer Fallzahlen keine eindeutige Bewertung zu. Die Meldungen sprechen aber für einen Erfolg der Therapie, besonders bei infektiösen Krankheiten mit viraler Beteiligung, bedingt auch bei Enteritiden mit unklarer Genese, insbesondere in den disponierten Katzenkollektiven.

Für die Nützlichkeit der Paramunisierung beim Hund sprachen die guten Erfahrungen mit dem Inducer PIND-AVI (2, 40, 44, 46). Auch bei der Erprobung von PIND-ORF bei prophylaktischer Behandlung interessierte besonders sein Wert bei der Bekämpfung des infektiösen Welpensterbens und anderer infektiöser Faktorenkrankheiten, wie dem Zwingerhusten.

Nach der Prophylaxe mit PIND-ORF lauteten alle Bewertungen für das infektiöse Welpensterben positiv. 4 von 6 Züchtern registrierten zuvor Welpenverluste von bis zu 25 %, nach 14 Monaten gezielter Anwendung von PIND-ORF traten, nach den Protokollen der behandelnden Tierärzte, keine Verluste mehr auf, wenn die Dosierungsanweisungen genau eingehalten worden waren, d.h. die Hündinnen zweimal ante partum und die Welpen unmittelbar post partum behandelt wurden. Auch bei metaphylaktischer Anwendung wurde PIND-ORF noch befriedigende Wirksamkeit zugesprochen. Vielfach konnte durch die Paramunisierung der Welpen auch nach dem Auftreten erster Krankheitssymptome der Verlauf positiv beeinflußt und die Genesung eingeleitet werden. Die positive Bewertung der prophylaktischen Anwendung von PIND-ORF erhält durch die

Berichte aus einer Tierhandlung Gewicht, in der nach dem Absetzen der Prophylaxe die ursprünglich hohe Morbidität mit therapieresistenten Behandlungsfällen erneut auftrat. Bei der Bekämpfung des caninen Zwingerhustens, eine überwiegend durch Viren ausgelöste Faktoren- oder Crowding-Krankheit respiratorischer Lokalisation in Tierkollektiven, wurden bereits gute Erfolge nach der Prophylaxe mit PIND-AVI allein oder in Verbindung mit der funktionell-synergi-stischen Kombinationsvakzine erzielt (40, 45).

Im Rahmen der eigenen Erhebungen konzentrierten sich die Auswertungen auf die Wirksamkeit von PIND-ORF auf die therapeutische Anwendung bei **Zwingerhusten**. Eine Verbesserung des Krankheitsverlaufes und eine Verkürzung der üblichen Behandlungsdauer, also ein insgesamt zufriedenstellender Therapieerfolg, wurde von den behandelnden Tierärzten in 19 von 21 Fällen registriert. Vor allem seien weniger therapieresistente, hartnäckige Erkrankungen als Spätfolgen aufgetreten. Der Erfolg wird übereinstimmend der zusätzlichen Stimulierung der körpereigenen Abwehr durch die Paramunisierung in Kombination mit der symptomatischen Therapie zugesprochen, trotz einer geringen Fallzahl und der Einschränkung, daß der Inducer nicht ausschließlich zur Anwendung kam.

PIND-ORF wurde ferner therapeutisch bei **Enteritiden**, meist in Tierheimen mit Hospitalismus, verwendet, in denen überwiegend frisch aufgenommene Jungtiere nach Transport und Milieuwechsel erkrankt waren. Von 83 Tieren ließen sich mehr als die Hälfte mit positivem Behandlungserfolg bewerten. Viele Tiere waren allerdings therapieresistent, ebenso bei herkömmlicher Behandlung. Der Wert der PIND-ORF-Therapie wird durch die meist nur kurze Zeit durchgeführte Behandlung an 2 bis 4 Tagen und durch einen hohen Prozentsatz erfolgreich behandelter mittelschwerer bis schwerer Enteritiden unterstrichen. Noch überzeugender fiel das Resultat der Erhebung in den 31 Fällen aus, wo ausschließlich PIND-ORF appliziert worden war.

Bei einer Reihe anderer, in der Praxis vorgestellten Hunde mit verschiedenen Krankheiterscheinungen wie Parvovirose, Otitis, Rhinitis und anderen, wurde PIND-ORF angewendet. Trotz dieser unterschiedlichen Indikationen mit geringen Fallzahlen berichten die behandelnden Tierärzte überwiegend

von sehr guten bis befriedigenden Heilerfolgen.

Auch beim Hund dürfte die Kompensation resistenzmindernder Einflüsse verschiedenster Art durch die Paramunisierung mit PIND-ORF deshalb vielfältig indiziert sein. Es bedarf jedoch noch weiterer detaillierter Abklärung.

Die kritische Analyse der Erhebungen über die Wirksamkeit des Paramunitätsinducers PIND-ORF bei seiner prophylaktischen wie therapeutischen Anwendung bei Hund und Katze vermittelt bei aller Vorsicht gegenüber der subjektiven Bewertung durch die behandelnden Tierärzte ein geschlossenes positives Ergebnis. Es bestätigt die bisherigen Erkenntnisse über die Wirkungsweisen und Möglichkeiten, das Präparat erfolgversprechend einzusetzen.

Nach dem vorliegenden Wissen über den grundlegenden Wirkungsmechanismus stimuliert PIND-ORF, ähnlich anderer multipotenter biologischer Inducer, insbesondere die zellulären Abwehrsysteme des Organismus primär erregenneutral, bewirkt aber auch vor allem antivirale Effekte über die Induktion von Interferonbildung, des Tumornekrosefaktors und die Aktivierung anderer, zum Teil noch nicht hinlänglich definierter Mediatoren (s.Kap. 2.2.2). An viralen Belastungsmodellen hat sich diese Wirkung mit PIND-ORF eindeutig nachweisen lassen (s.Kap.2.2.3)(10). Die gute Wirkung des Inducers bei allen Indikationen mit immunsuppressiven Zuständen, deren Folge - und Krankheitserscheinungen - wird dadurch erklärbar. Neben der allgemeinen Anfälligkeit durch resistenzmindernde Einflüsse wird der positive Effekt der Paramunisierung insbesondere bei viralen Infekten verständlich, die vielfach mit Immunsuppression, zumindest temporär oder phasenweise, mit Defiziten im weißen Blutbild einhergehen.

Hier in Verbindung zu nennen sind die guten Erfolge nach der Anwendung bei multifaktoriellen Prozessen mit viraler Beteiligung. Insbesondere dann, wenn immundezimierende Einflüsse rechtzeitig therapiert werden und der Inducer korrekt, auch allein ohne unterstützende Medikation, angewendet wird, sind gute Erfolge zu erwarten. Bei Nichteinhaltung der Dosierungsvorgabe resultiert eine verminderte oder nicht ausreichende Wirksamkeit.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß Paramunisierungen mit PIND-ORF zwar kein Allheilmittel sind, daß sie aber bei der Prophylaxe und Therapie vieler Infektionskrankheiten von großem Nutzen sein können. Wie schon bei Untersuchungen mit anderen Tierarten steht dabei auch bei Hund und Katze die prophylaktische Anwendung im Vordergrund. Bei der metaphylaktischen bzw. therapeutischen Anwendung von PIND-ORF ist der Zeitpunkt des Beginns der Paramunisierung von entscheidender Bedeutung: je früher behandelt werden kann, desto größer sind die Chancen für einen Erfolg. Dabei können die besten Ergebnisse bei der Behandlung von infektiösen Faktorenkrankheiten, verursacht durch das Hochkommen opportunistischer Keime bei einer Mischinfektion, an denen Viren beteiligt sind, erwartet werden. In Einzelfällen sprechen auch therapieresistente, chronische Erkrankungen (z.B. respiratorische Erkrankungen, Dermatitis u.a.) auf eine Paramunisierung mit PIND-ORF an.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Der Paramunitätsinducer PIND-ORF wurde in 28 bayrischen Kleintierpraxen bei insgesamt 185 Hunden und 423 Katzen zur Bekämpfung verschiedener infektiöser Erkrankungen eingesetzt.

Durch einheitliche Erhebungsbögen wurden von den beteiligten Tierärzten Angaben zur Art der Erkrankung, zum Behandlungsschema sowie zur Wirksamkeit und Unschädlichkeit des Präparates gesammelt.

Bei den insgesamt 739 Tieren, die den Inducer in unterschiedlicher Dosierung und Häufigkeit erhalten hatten, wurde in keinem Fall eine Unverträglichkeit oder andere negative Nebenwirkungen beobachtet.

Eine kritische Auswertung der Angaben zur Wirksamkeit von PIND-ORF ergab, trotz der breiten Palette der Indikationen, bei 608 Tieren einen gemeinsamen Trend: Die besten Resultate sind bei der prophylaktischen Anwendung, z.B. zur Bekämpfung des infektiösen Welpensterbens, des Zwingerhustens oder zur Senkung der Morbidität in Problembeständen, zu erwarten.

Dagegen sind die Möglichkeiten einer metaphylaktischen bzw. therapeutischen PIND-ORF-Behandlung vom Zeitpunkt (möglichst frühzeitig, zu Beginn einer Erkrankung) und von der Ätiologie der Infektion (z.B. infektiöse Faktorenkrankheiten, Mischinfektionen mit viraler Beteiligung) abhängig. Bei spezifischen Infektionskrankheiten können dagegen bei rechtzeitiger Anwendung von PIND-ORF in der Regel nur die Komplikationen und eventuelle Spätfolgen verhindert werden.

Für die Behandlung chronischer, therapieresistenter Infektionskrankheiten hat sich der Inducer in bestimmten Fällen interessanterweise ebenfalls als nützlich erwiesen.

SUMMARY

Prophylactic and therapeutic paramunization with PIND-ORF in dogs and cats

A field study

The paramunity inducer PIND-ORF was used in 28 Bavarian small-animal-practices on dogs and cats to control different infectious diseases.

Using a questionnaire, data on the nature of the disease, the type of treatment as well as the efficiency and safety of the preparation were collected from the veterinarians participating in the study.

No incompatibility or other negative side effects were observed in any of the 739 animals receiving the inducer in different dosages and at different intervals.

In spite of the broad range of symptoms, a critical evaluation of the data on the efficiency of PIND-ORF in 608 animals showed a common trend: the best results can be expected from the use of PIND-ORF as a prophylactic, for example in the control of fading puppy syndrome and kennel cough (infectious tracheobronchitis) or to lower morbidity in problem kennels.

However, the potential PIND-ORF as metaphylaxis or therapy depends on the stage to the disease (as soon as possible, preferably at the beginning of a disease) and on the aetiology of the infection (for example infectious multifactorial diseases, mixed infections with viral involvement).

In specific infectious diseases, the early use of PIND-ORF can, as a rule, prevent complications and possible late symptoms. It is interesting that the inducer has proved useful in treating certain cases of chronic infectious disease which have proved resistant to therapy.

6. LITERATURVERZEICHNIS

- 1 Adler, J., 1985:
Experimentelle Untersuchungen über die paramunisi-
ierenden Eigenschaften von Bakterienlysaten in
bakteriellen Infektionsmodellen bei der Maus
Vet.Med.Diss., München
- 2 Arndt, J., 1982:
Erfahrungen mit der nichterregerspezifischen
Stimulierung der Abwehrmechanismen in der
Kleintierpraxis
Prakt.Tierarzt 4, 372-379
- 3 Baljer, G., 1988:
Infektionsprophylaxe in der Kälbermast
Tierärztl. Umschau 43, 17-22
- 4 Borneff, C., 1986:
Vergleichende Untersuchungen über die para-
spezifische Stimulierung des Immunsystems
(Paramunisierung) mit Einfach- oder
Kombinationspräparaten aus bakteriellen
Lysaten und Parapoxviren
Vet.Med.Diss., München
- 5 Braun, R., 1983:
Prophylaxe von Verlusten bei der Ferkelerzeugung
und Mast durch Paramunisierung mit dem Inducer
PIND-ORF unter Praxisbedingungen
Vet.Med.Diss., München
- 6 Breiter, N., 1983:
Untersuchungen über die Wirksamkeit der Paramu-
nitätsinducer PIND-AVI und PIND-ORF als
Strahlenschutzsubstanzen
Vet.Med.Diss., München
- 7 Brunner, R., 1983:
Neue Versuchstiermodelle zum Nachweis einer
medikamentellen Stimulierung der unspezifischen,
körpereigenen Abwehr
Vortrag zum XXII. Welttierärztekongress in Perth
- 8 Büttner, M., 1983:
Stimulierung der natürlichen (spontanen) zell-
vermittelten Zytotoxizität mit verschiedenen
Inducern
Fortschr.Vet.Med. 37, 261-266

- 9 Büttner, M., 1984:
Spontane zellvermittelte Zytotoxizität
Tierärztl. Umschau 39, 214-218
- 10 Büttner, M., A. Mayr, 1986:
Tests on protection against viral diseases
Comp. Immun. Microbiol. infect. Dis. Vol. 9, No. 2/3,
pp. 205-215
- 11 Büttner, M., W. Strube, G. Wolf, M. Hoerstke, 1987:
Parapoxvirus als Induktor unspezifischer Abwehr-
mechanismen
Tierärztl. Umschau 42, 14-21
- 12 Buus, M., 1986:
Untersuchungen über die prophylaktische und
therapeutische Wirksamkeit von zwei Paramunität-
sinducern (Bayferon[®]-Bayer, Duphamun[®]-Animedica)
bei der enzootischen Bronchopneumonie der
Jungrinder.
Vet. Med. Diss., Giessen
- 13 Christoph, H. J., 1986:
Klinik der Hundekrankheiten
Gustav Fischer Verlag
- 14 Darzynkiewicz, Z., B. Williamson, E. A. Carswell, L. J. Old,
1984:
Cell-cycle specific effects of tumor necrosis
factor
Cancer Research 44, 83-90
- 15 Eichhorn, W., 1989:
Respiratorische Infektionskrankheiten beim Pferd
Prakt. Tierarzt 70, 37-40
- 16 Gidlund, M., A. Örn, M. Wigzell, 1978:
Enhanced NK cell activity in mice injected with
interferon and interferon inducers
Nature 273, 759-760
- 17 Gifford, G. E., M. L. Lohmann-Mathes, 1987:
Gamma Interferon priming of mouse and human
macrophages for Induction of tumor necrosis
factor production by bacterial lipopolysacchari-
de
J. Nat. Cancer Inst. 78, 121-124
- 18 Haas, L., 1986:
Die Auswirkung des Paramunitätsinducers PIND-ORF
auf die Flugleistung sowie auf die Ausscheidung
von Kokzidienoozysten von normalen und immunsup-
primierten Brieftauben
Vet. Med. Diss., München

- 19 Hechler, H., 1981:
Experimentelle Untersuchungen zur Stimulierung an der Immunreaktion beteiligter Zellen des Pferdes durch Paramunitätsinducer, Lektin und equines Herpesvirus
Vet.Med.Diss., München
- 20 Herbermann, R.B., 1982:
NK-Cells and other Natural Effector Cells
Acad.Press Inc., New York, pp. 1566
- 21 Kirchner, H., 1984:
Interferons, a group of multiple lymphokines
Springer Semin. Immunopathol. 7, 347-374
- 22 Kraft, W., 1978:
Kleintierkrankheiten, Band 1
Eugen Ulmer Verlag
- 23 Kraiß, A., 1987:
Zur Proliferationsfähigkeit von Lymphozyten demodikosekranker Hunde bei immunzellstimulierender Therapie
Tierärztl.Prax. 15, 63-66
- 24 Kretzdorn, D., 1985:
Untersuchungen über das Vorkommen von Parapocken bei Rind und Schaf in Japan
Vet.Med.Diss., München
- 25 Lehner, C.-H., 1988:
Untersuchungen zur Induktion antiviraler Aktivität an equinen peripheren mononukleären Leukozyten und bovinen fetalen Nierenzellen
Vet.Med.Diss., München
- 26 Lopez, A.F., C.C.Begley, D.G.Williamson, D.J.Warren, M.A.Vadas, C.J.Sanderson, 1986:
Murine Eosinophil Differentiation Factor: An Eosinophil-Specific Colony-Stimulating Factor with Activity for Human Cells
J.Exp.Med. 163, 1085
- 27 Mahnel, H., E.Munz, 1987:
Zur derzeitigen epizootologischen Lage bei den Tierpocken
Tierärztl.Umschau 42, 5-14
- 28 Mayr, A., 1979:
Entwicklung neuer Immunisierungs- und Paramunisierungsverfahren in der Tiermedizin
Blaue Hefte 60, 494-510

- 29 Mayr, A., 1979:
Erfahrungen mit dem Paramunitätsinducer PIND-AVI
in der Tiermedizin
Prakt. Tierarzt 60, 35-40
- 30 Mayr, A., 1980:
Kerninformationen über PIND ORF
Materialsammlung des Institutes für Medizinische
Mikrobiologie, Infektions- und Seuchenmedizin der
Tierärztlichen Fakultät der Universität München
- 31 Mayr, A., 1981:
Induction of Paramunity
Munich Symposia on Microbiology:
Biological products for viral diseases
Taylor & Francis Ltd., London, 201-227
- 32 Mayr, A., 1982
Paramunität - die unspezifische Körperabwehr
Ärztl. Praxis 34, 1349
- 33 Mayr, A., 1982:
Wissenschaftliche Entwicklung auf dem Gebiete
der medikamentellen Steigerung der nicht antige-
nen-spezifischen, körpereigenen Abwehr
Tierärztl. Praxis 10, 451-463
- 34 Mayr, A., 1982:
Paramunität und Paramunisierung
Zbl. Vet. Med. B, 29, 5-23
- 35 Mayr, A., 1986:
Nutzung der Paramunisierung in der Schweinepraxis
Tierärztl. Praxis 14, 237-244
- 36 Mayr, A., 1987:
Respiratorische Infektionskrankheiten beim Pferd
Tierärztl. Praxis Suppl. 2, 1-4
- 37 Mayr, A., M. Büttner, 1984:
Neue Erkenntnisse über die Grundlage der Paramu-
nität und Paramunisierung
Berl. Münch. Tierärztl. Wschr. 97, 429-435
- 38 Mayr, A., M. Büttner, S. Pawlas, V. Erfle, B. Mayr,
R. Brunner, K. Osterkorn, 1986:
Vergleichende Untersuchungen über die immunsti-
mulierende (paramunisierende) Wirksamkeit von
BCG, Levamisol, Corynebakterium parvum und
Präparaten aus Pockenviren in verschiedenen "in
vivo" und "in vitro" - Testen
J. Vet. Med. B 33, 321-339

- 39 Mayr,A., M.Herlyn, H.Mahnel, A.Danco, A.Zack,
H.Borstedt, 1981:
Bekämpfung des Ecthyma contagiosum (Pustularder-
matitis) der Schafe mit einem neuen Parenteral-
Zellkultur-Lebendimpfstoff
Zbl.Vet.Med. B 28, 535-552
- 40 Mayr,A., B.Mayr, 1988:
Bekämpfung des Zwingerhustens
Tierärztl. Praxis 16, 403-407
- 41 Mayr,A., B.Mayr-Bibrack, 1983:
Grundlage der unspezifischen und spezifischen
Abwehr gegen Infektionskrankheiten
Berl.Münch. Tierärztl.Wschr. 96, 157-162
- 42 Mayr,A., H.Raettig, H.Stickl, M.Alexander, 1979:
Paramunität, Paramunisierung, Paramunitätsindu-
cer Teil I und II
Fortschr. Med. 97, 1159-1165 u. 1205-1210
- 43 Mayr,A., P.Thein, 1984:
Aktuelle Viruskrankheiten des Pferdes, Fohlen-
krankheiten und Atemwegsinfektionen
Tierärztl. Praxis 12, 481-488
- 44 Mayr-Bibrack,B., 1980:
Paramunisierung bei Neugeborenen
Prakt. Tierarzt 61, 715-718
- 45 Mayr-Bibrack,B., 1982:
Neue Bekämpfungsverfahren gegen Virusinfektionen
des Hundes: Kombinationsvakzine gegen den Zwin-
gerhusten und Paramunisierung gegen das infek-
tiöse Welpensterben
Prakt. Tierarzt 63, 11-18
- 46 Mayr-Bibrack,B., 1982:
Neues über Ursachen und Bekämpfungsmöglichkeiten
des infektiösen Welpensterbens
Kleintierpraxis 27, 3-10
- 47 Mayr-Bibrack,B., H.Meyer, K.Witteborg, 1984:
Erfahrungen mit der Paramunisierung in der
Katzenpraxis
Tierärztl. Praxis 12, 359-368
- 48 Marsig,E., 1988:
Untersuchungen über die Wirksamkeit von Immun-
stimulantien aus Mikroorganismen und von Tier-
pockenpräparaten gegen Tumoren in vitro und
in vivo
Vet.Med.Diss., München

- 49 Metcalf,D., 1985:
The Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating
Factors
Science 229, 16
- 50 Moos,M., 1984
Möglichkeiten eines kombinierten Einsatzes von
Paramunitätsinducern und von Impfstoff bei der
Bekämpfung der Atrophischen Rhinitis der
Schweine
Aus dem Paul-Ehrlich-Institut für Sera und Impfstoffe, Frankfurt
- 51 Müller-Brunnecker,G., V.Erfle, A.Mayr, 1986:
Comparison of the effect of Viral Paramunity
Inducers PIND-AVI and PIND-ORF with that of BCG,
Corynebacterium parvum and Levamisole on the
Growth of Radiation-Induced Murine Osteosarcoma
J.Vet.Med. B, 33, 188-195
- 52 Munker,R., J.Gasson, M.Ogawa, H.P.Koeffler, 1986:
Recombinant human TNF induces produktion of
granulocyte- monocyte colony-stimulating factor
Nature 323, 79-82
- 53 Nawroth,P.P., I.Bank, D.Handley, J.Cassimeris, L.Chess,
D.Stern, 1986:
Tumor necrosis factor / cachectin interacts with
endothelial cell receptors to induce release of
interleukin 1
J.Exp.Med. 163, 1363-1375
- 54 Palladino,M.A., S.Krams, D.W.Wara, M.R.Shalaby,
A.J. Amman, 1986:
Tumor necrosis factor-alpha and interferon-gamma
induce neutrophils from normal and chronic granulomatous disease patients to release superoxide
Chin.Res. 34, 502 A
- 55 Pestka,S., J.A.Langer, K.C.Zoon, C.E.Samuel, 1987:
Interferons and their actions
Ann.Rev.Biochem. 56, 727-777
- 56 Ralph,P., M.K.Warren, I.Nakoinz, M.-T.Lee, L.Brindley,
A.Sampson-Johannes, E.S.Kawasaki, M.B.Ladner,
J.E.Strickler, A.Boosmann, J.Csejtey, T.J.White,
1986:
Biological Properties and Molecular Biology of
the Human Macrophage Growth Factor, CSF-1
Immunobiol. 172, 194

- 57 Reubel, G., 1984
Gewinnung von Mediatoren aus Zellkulturen zur
Stimulierung der unspezifischen Infektabwehr
(Paramunisierung)
Vet.Med.Diss., München
- 58 Richter, R., 1983:
Untersuchungen zur Steigerung der Immunantwort
durch den Paramunitätsinducer PIND-ORF bei
Geflügel
Vet.Med.Diss., München
- 59 Richter, R., 1984:
Stimulierung der körpereigenen Abwehr in der
Geflügelpraxis
Tierärztl. Umschau 39, 218-228
- 60 Rolle, M., A. Mayr, 1984:
Medizinische Mikrobiologie, Infektions- und
Seuchenlehre
5. Aufl., Ferdinand Enke Verlag Stuttgart
- 61 Schattenhofer, O., 1987:
Einfluß einer oralen Paramunisierung mit Bakte-
rienlysaten und PIND ORF auf die Morbidität und
Gewichtsentwicklung bei Absatzferkeln und Mast-
schweinen
Vet.Med.Diss., München
- 62 Siebert, M., 1988:
Untersuchungen über den Einfluß des para-
spezifischen Immunstimulans "PIND-ORF"
(Paramunitätsinducer) auf den durch Transport-
streß ausgelösten Kortisolanstieg beim Voll-
und Warmblut
Vet.Med.Diss., München
- 63 Strube, W., D. Kretzdorn, J. Grunmach, R.-D. Bergle,
P. Thein, 1989:
Wirksamkeit des Paramunitätsinducers Baypamun
(PIND-ORF) zur Prophylaxe und Metaphylaxe einer
experimentellen Infektion mit Virus der Infek-
tiösen Bovinen Rhinotracheitis beim Rind
Tierärztl. Praxis, im Druck
- 64 Thein, P., W. Leistner, H. Hechler, 1980:
Erfahrungen mit dem Einsatz des Paramunitätsin-
ducers PIND-AVI in der Pferdepraxis
Zbl. Vet.Med. B, 27, 499-512

- 65 Waldner,D., 1984:
Prophylaxe mittels Paramunisierung und Immunisierung
in Kälbermastbeständen unter Praxisbedingungen
Vet.Med.Diss., München
- 66 Wolf,G., 1986:
Kolonienstimulierende Aktivität in Mäuseseren
nach Vorbehandlung mit Inducern aus Pockenviren
und anderen Mikroorganismen
Vet.Med.Diss., München
- 67 Zangerle,H., 1982:
Vergleichende Untersuchungen über die Wirksamkeit
einer Immunisierung mit einer polyvalenten
Pasteurella-Vakzine und einer Paramunisierung
mit den Inducern "Bayferon[®]" und "PIND-ORF" bei
respiratorischen Erkrankungen der Mastkälber
Vet.Med.Diss., München

LEBENS LAUF

Name	Kai M. Braunmiller
Eltern	Gerhard K.H. Braunmiller Lore Braunmiller, geb.Bogenschneider
1960	geboren am 6.Februar in Gerabronn
1967	Grundschule Gerabronn
1971	Gymnasium Gerabronn
1981	Abitur
1981	Studium der Tiermedizin an der Ludwig- Maximilians-Universität in München
1987	Heirat mit Susanne C., geb.Spitzley, Tierärztin
1987	Approbation als Tierarzt
1987	Geburt der Tochter Vanessa-Christina

Seit November 1987 berufliche Tätigkeit
und Anfertigung der Dissertation.

DANKSAGUNG

Herrn Prof.Dr.Dr.h.c.mult. A.Mayr, der die Durchführung dieser Arbeit ermöglichte und stets unterstützte, bin ich zu tiefem Dank verpflichtet.

Frau Prof.Dr. B.Mayr-Bibrack, Herrn Dr. M.Büttner und Herrn Dr.G.Wolf danke ich für die vielen hilfreichen Hinweise und die großzügige Unterstützung meiner Arbeit.

Herrn Prof.Dr. H.Mahnel bin ich für die guten Ratschläge und Korrekturen während der Fertigstellung dieser Arbeit verpflichtet.

Den Kollegen in der Praxis danke ich für ihre gewissenhafte Mitarbeit und die Überlassung der Praxisdaten.

Mein ganz besonderer Dank gilt meiner Frau und meinem Bruder, die mich allzeit großzügig unterstützten.

